

DUPLICATE

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



524080

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
11. März 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/020432 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 401/12,  
207/40, 403/12, 417/12, 413/12, 413/14, A61K 31/40,  
A61P 31/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008300

(22) Internationales Anmeldedatum:  
28. Juli 2003 (28.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 36 340.4 8. August 2002 (08.08.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-  
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRUNNER, Nina  
[DE/DE]; Steinhausenstr. 19, 45147 Essen (DE).  
FREIBERG, Christoph [DE/DE]; Nüller Str. 85,  
42115 Wuppertal (DE). LAMPE, Thomas [DE/DE];  
Karolingerstr. 93, 40223 Düsseldorf (DE). NELL, Pe-  
ter [DE/DE]; Funckstr. 63, 42115 Wuppertal (DE).  
NEWTON, Ben [GB/GB]; 15 Laurel Court, Long  
Park, Chesham Bois, Amersham, Buckinghamshire HP6  
5LP (GB). OTTENEDER, Michael [DE/CH]; Obere  
Gasse 12A, CH-4144 Arlesheim (CH). PERNERSTOR-  
FER, Josef [AT/DE]; Alsenstr. 19, 42103 Wuppertal (DE).  
POHLMANN, Jens [DE/DE]; Kronenstr. 14, 42285 Wup-  
pertal (DE). SCHIFFER, Guido [DE/DE]; Neuer Triebel  
91, 42111 Wuppertal (DE). SHIMADA, Mitsuyuki

[JP/JP]; 4-7-905, Kyobate, Jikata, Higashigawa-cho, Nara  
630-8323 (JP). SVENSTRUP, Niels [DK/DE]; Lauren-  
tiusstr. 12, 42103 Wuppertal (DE). ENDERMANN,  
Rainer [DE/DE]; In den Birken 152 A, 42113 Wuppertal  
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;  
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

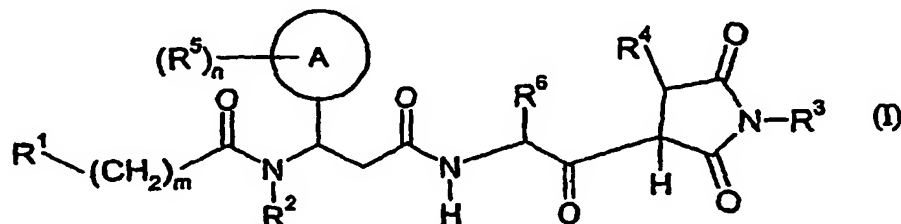
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ARYLAMIDES

(54) Bezeichnung: ARYLAMIDE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), to a method for their production, to pharmaceutical compositions containing said compounds and to their use for the treatment and/or prophylaxis of human or animal diseases, in particular bacterial infections.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), Verfahren zur ihrer Herstellung, sie umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren, insbesondere bakteriellen Infektionskrankheiten.

WO 2004/020432 A1



HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

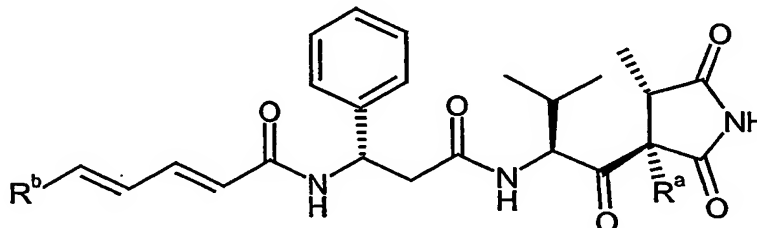
*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

### Arylamide

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, Verfahren zur ihrer Herstellung,  
5 sie umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei  
der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren,  
insbesondere bakteriellen Infektionskrankheiten.

Die Naturstoffe Moiramid B ( $R^a$  = Wasserstoff,  $R^b$  = Methyl) und Andrimid ( $R^a$  =  
10 Wasserstoff,  $R^b$  = Propenyl) sind als antibakteriell wirksam beschrieben, während  
Moiramid C ( $R^a$  = Hydroxy,  $R^b$  = Propenyl) unwirksam ist. (A. Fredenhagen, S. Y.  
Tamura, P. T. M. Kenny, H. Komura, Y. Naya, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*,  
1987, 109, 4409-4411; J. Needham, M. T. Kelly, M. Ishige, R. J. Andersen, *J. Org.*  
*Chem.*, 1994, 59, 2058-2063; M. P. Singh, M. J. Mroczenski-Willey, D. A.  
15 Steinberg, R. J. Andersen, W. M. Maiese, M. Greenstein, *J. Antibiot.*, 1997, 50(3),  
270-273). Die Isolierung und antibakterielle Wirksamkeit von Andrimid ist auch in  
EP-A-250 115 beschrieben. JP 01301657 beschreibt die Verwendung von Andrimid  
und einiger amidischer Derivate als agrochemische Antibiotika.

20 Die Synthese von Andrimid wird in A. V. Rama Rao, A. K. Singh, Ch. V. N. S.  
Varaprasad, *Tetrahedron Letters*, 1991, 32, 4393-4396 beschrieben, diejenige von  
Moiramid B und Andrimid in S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc. Perkin*  
*Trans. 1*, 1998, 2635-2643.

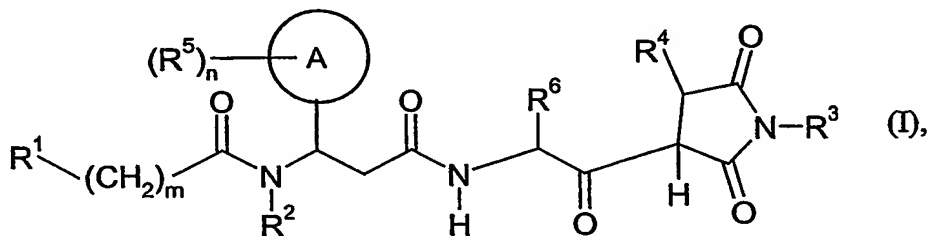


Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antibakteriell wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine bessere und wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

- 5 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue und alternative Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antibakterieller Wirkung zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

10 Überraschenderweise wurde gefunden, dass Derivate dieser Verbindungsklasse, worin die beta-Phenylalanin-Amidgruppe durch ein heteroaromatisches oder substituiertes aromatisches Amid ersetzt wird, antibakteriell wirksam sind.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



15

worin

$\text{R}^1$  Heteroaryl bedeutet,

20

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $\text{R}^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $\text{R}^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Cyano, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Benzyloxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl und Aminosulfonyl,

25



oder

$R^1$  Aryl bedeutet,

5 wobei Aryl substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Cyano, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Benzyloxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, 10 Alkylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl und Aminosulfonyl,

oder

15 zwei Substituenten  $R^{1-2}$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Cycloalkyl oder Heterocyclyl bilden, wobei dieses Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-2-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, 20 Hydroxy, Alkyl und Alkoxy,

$R^2$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

$R^3$  Wasserstoff, Hydroxy, Amino,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl, Benzyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy, Benzyl- 25 oxy,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylamino,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylcarbonylamino, Phenylcarbonyl-amino oder Benzylcarbonylamino bedeutet,

$R^4$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl bedeutet,

$R^5$  Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

5 oder

zwei Substituenten  $R^5$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Cycloalkyl oder Heterocyclyl bilden, wobei dieses Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{5-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy,

15  $R^6$  Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclyl bedeutet,

wobei  $R^6$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{6-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{6-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy,

20

$n$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

wobei bei  $n$  gleich 2 oder 3 die Reste  $R^5$  gleich oder verschieden sein können,

25  $m$  eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

$A$  Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

30

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formel (Ia) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) und/oder (Ia) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, 5 soweit es sich bei den von Formel (I) und/oder (Ia) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung be- 10 trifft daher die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen. 15

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

20

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, 25 Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und 30 Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie

beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

5

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

10

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonylamino und Alkoxycarbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 6, besonders bevorzugt 1 bis 4, ganz besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, wobei die Alkylsubstituenten unabhängig voneinander in der Regel 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino. C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino steht beispiels-

30

weise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

5 Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, wobei die Alkylsubstituenten unabhängig voneinander in der Regel 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocarbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl. C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

10

15

Alkylcarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, n-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, tert.-Butylcarbonylamino, n-Pentylcarbonylamino und n-Hexylcarbonylamino.

20

Alkoxy carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

25 Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl sind genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl. Im Falle eines von zwei Aryl-Substituenten zusammen mit den Aryl-Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, gebildeten Cycloalkyl sind zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe sp<sup>2</sup>-hybridisiert.

30

Cycloalkenyl steht für eine Cycloalkenylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkenyl sind genannt Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl und Cycloheptenyl.

- 5     Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Aryl sind genannt Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

- 10    Aryloxy steht für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen mono- bis tricyclischen aromatischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Aryloxy, Naphthyloxy und Phenanthrenyloxy.

- 15    Arylcarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Phenylcarbonylamino, Naphthylcarbonylamino und Phenanthrenylcarbonylamino.

- 20    Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

- 25    Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, heterocyclischen Rest mit in der Regel 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Tetrahydrothienyl, 30    Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Pyranyl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl,

Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thiopyranyl, Morpholin-1-yl, Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Perhydroazepinyl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl.

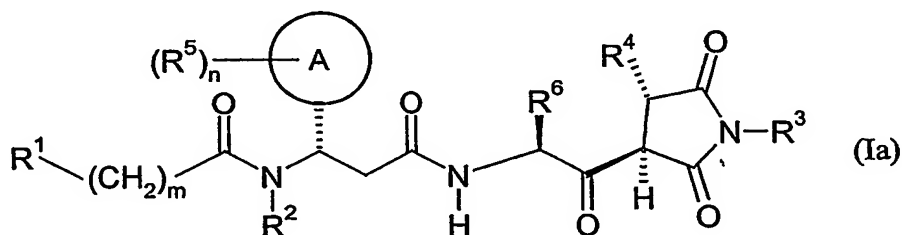
Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise für Fluor und Chlor.

5

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem

10

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen, welche der Formel



15

entsprechen, worin R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>, A, m und n die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben, und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

20

R<sup>1</sup> 5-, 6-, 9- oder 10-gliedriges Heteroaryl bedeutet,

25

wobei R<sup>1</sup> substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>1-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>1-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Amino, Alkylamino, Cyano, Trifluormethyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

oder

R<sup>1</sup> Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

5

wobei Phenyl oder Naphthyl substituiert sind mit 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>1-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>1-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Cyano, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Hetero-  
10 aryl, Alkoxy, Aryloxy, Benzyloxy, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkyl-carbonylamino, Arylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl und Amino-sulfonyl,

oder

15

zwei Substituenten R<sup>1-2</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 5- oder 6-gliedriges Cycloalkyl oder ein 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,

20 R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet,

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Methyl, Benzyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Benzyloxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino bedeutet,

25 R<sup>4</sup> Methyl bedeutet,

R<sup>5</sup> Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkyl, Phenyl oder 5- oder 6- gliedriges Heteroaryl bedeutet,

30

oder



zwei Substituenten  $R^5$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 5- oder 6-gliedriges Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,

5

$R^6$   $C_2$ - $C_7$ -Alkyl oder 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl bedeutet,

wobei  $R^6$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{6-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{6-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkoxy, Alkyl und Trifluormethyl,

10

$n$  eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei  $n$  gleich 2 die Reste  $R^5$  gleich oder verschieden sein können,

15

$m$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

20  $A$  Phenyl, Naphthyl oder 5-, 6-, 9- oder 10-gliedriges Heteroaryl bedeutet.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

25  $R^1$  Pyridyl, Imidazolyl, Thienyl, Furyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl bedeutet,

wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Amino, Trifluormethyl, Phenyl und Alkoxy,

30

oder

$R^1$  Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

5

wobei Phenyl oder Naphthyl substituiert sind mit 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Dimethylamino, Cyano, Trifluormethyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy, Phenylloxy, Benzyloxy, Phenylcarbonylamino und Aminosulfonyl,

10

oder

15

zwei Substituenten  $R^{1-2}$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Benzodioxol oder ein 1,4-Benzodioxan bilden,

$R^2$  Wasserstoff bedeutet,

20

$R^3$  Wasserstoff, Amino, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Methylamino oder Dimethylamino bedeutet,

$R^4$  Methyl bedeutet,

25

$R^5$  Fluor, Chlor, Trifluormethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Methoxycarbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

oder

30

zwei Substituenten  $R^5$  zusammen mit dem Phenylring, an den sie gebunden sind, ein 1,3-Benzodioxol oder ein 1,4-Benzodioxan bilden,

$R^6$  C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder 3- bis 6-gliedriges Cycloalkyl bedeutet,

$n$  eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

5

wobei bei  $n$  gleich 2 die Reste  $R^5$  gleich oder verschieden sein können,

$m$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

10 und

$A$  Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Furanyl, Chinolinyll oder Isochinolinyll bedeutet.

15 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

$R^1$  Pyridyl, Thienyl, Furyl, Chinolinyll oder Isochinolinyll bedeutet,

20

wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy,

25

oder

$R^1$  Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

30

wobei Phenyl oder Naphthyl substituiert sind mit 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Dimethylamino,

Cyano, Trifluormethyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Phenyloxy oder Benzyloxy,

oder

5

zwei Substituenten R<sup>1-2</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Benzodioxol oder ein 1,4-Benzodioxan bilden,

10 R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet,

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Amino, Methylamino oder Dimethylamino bedeutet,

R<sup>4</sup> Methyl bedeutet,

15

R<sup>5</sup> Fluor, Chlor, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

R<sup>6</sup> Isopropyl, tert-Butyl, Isopentyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet,

20

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei n gleich 2 die Reste R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sein können,

25 m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

A Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl bedeutet.

30

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

$R^1$  Pyridyl, Thienyl, Furyl, Chinolinyll oder Isochinolinyll bedeutet,

5

wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Trifluormethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl und Methoxy.

10

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

$R^1$  Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

15

wobei Phenyl oder Naphthyl substituiert sind mit 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Dimethylamino, Cyano, Trifluormethyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy, Phenylloxy oder Benzyloxy,

20

oder

zwei Substituenten  $R^{1-2}$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Benzodioxol oder ein 1,4-Benzodioxan bilden.

25

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen  $R^2$  Wasserstoff bedeutet.

30

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen  $R^3$  Wasserstoff oder Amino bedeutet.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen  $R^4$  Methyl bedeutet.

- 5 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen n die Zahl Null bedeutet.

10 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen n die Zahl 1 bedeutet, A Phenyl bedeutet und  $R^5$  Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet, wobei  $R^5$  in der meta- oder para-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenyl-Ringes vorliegt. Unter der Verknüpfungsstelle des Phenyl-Ringes wird dabei das Kohlenstoffatom des  $R^5$  tragenden Phenyl-Ringes verstanden, mit dem der  $R^5$  tragende Phenyl-Ring gemäß Formel (I) oder (Ia) als A an den Rest der Verbindung gebunden ist.

- 15 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen  $R^6$   $C_3$ - $C_6$ -Alkyl oder 3- bis 6-gliedriges Cycloalkyl bedeutet, insbesondere Isopropyl, Isobutyl, 1-Methylpropyl oder Cyclopentyl, ganz besonders Isopropyl oder Cyclopentyl.

20 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen m die Zahl Null bedeutet.

25 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen A Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Chinolinyln oder Isochinolinyln bedeutet.

30 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen A Phenyl bedeutet.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch folgende Verbindungen:

5 6-Fluor-N-{(1*S*)-3-[(*S*)-2-methyl-1-[(*R*,*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-carbonyl]propyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-2-pyridincarboxamid

N-{(1*S*)-3-[(*S*)-2-Methyl-1-[(*R*,*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-carbonyl]propyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-3-chinolincarboxamid

10 N-{(1*S*)-3-[(*S*)-2-Methyl-1-[(*R*,*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-carbonyl]propyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-4-phenyl-2-pyridincarboxamid

15 N-[(1*S*)-3-((*S*)-1-Cyclohexyl-2-[(*R*,*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl)amino)-3-oxo-1-phenylpropyl]-6-fluor-2-pyridincarboxamid

N-[(1*S*)-3-((*S*)-1-Cyclopentyl-2-[(*R*,*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl)amino)-3-oxo-1-phenylpropyl]-2-pyridincarboxamid

20 (3*S*)-N-((*S*)-2-Methyl-1-[(*R*,*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-carbonyl]propyl)-3-phenyl-3-[(2-thienylacetyl)amino]propanamid

N-[(1*S*)-3-((*S*)-1-Cyclopentyl-2-[(*R*,*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl)amino)-3-oxo-1-phenylpropyl]-4-phenyl-2-pyridincarboxamid

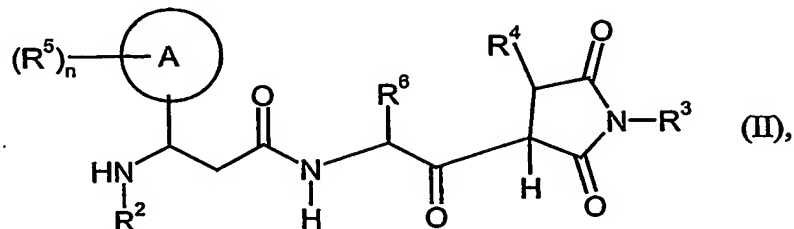
25 N-[(1*S*)-3-((*S*)-1-Cyclopentyl-2-[(*R*,*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl)amino)-3-oxo-1-phenylpropyl]-3-chinolincarboxamid

30 N-[(1*S*)-3-((*S*)-1-Cyclopentyl-2-[(*R*,*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl)amino)-3-oxo-1-phenylpropyl]-5-fluor-1*H*-indol-2-carboxamid

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei

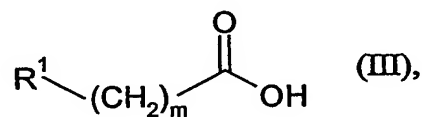
[A] Verbindungen der Formel

5



worin  $R^2$  bis  $R^6$ , A und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit Verbindungen der Formel

10

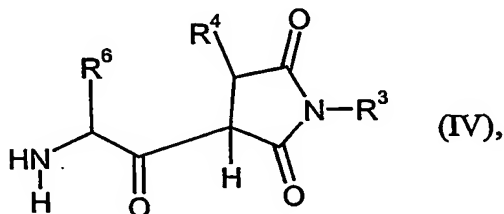


worin  $R^1$  und m die oben angegebene Bedeutung aufweisen, wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden,

15

oder

[B] Verbindungen der Formel

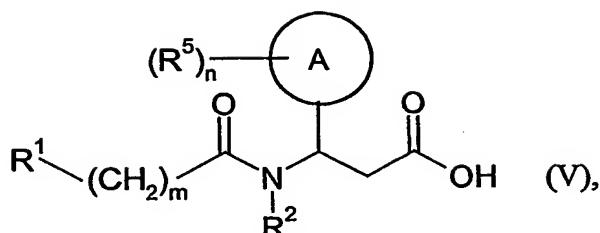


20

worin  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,



mit Verbindungen der Formel



5

worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$ , A, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden.

- 10 Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form in den obengenannten Verfahren sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder
- 20 Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoro-borat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris-
- 25 (dimethylamino)-phosphoniumhexafluoro-phosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen geeignet.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

5

Bevorzugt ist die Verwendung von HATU mit Diisopropylethylamin und von EDC mit HOBt und Triethylamin.

10

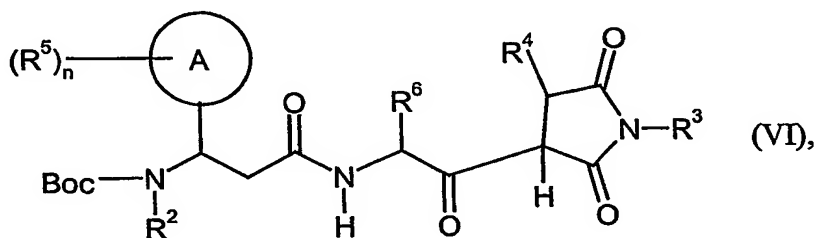
Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan oder eine Mischung von Dichlormethan und Dimethylformamid.

15

### Verfahren [A]

20

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin  $R^2$  bis  $R^6$ , A und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

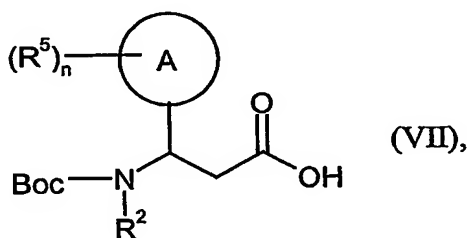
25

mit Säure, insbesondere mit Salzsäure oder Trifluoressigsäure versetzt werden. Die Verbindungen der Formel (II) fallen dabei in Form der entsprechenden Salze an, z.B.

in Form ihrer Hydrochloride und können in dieser Form weiter eingesetzt werden oder durch chromatographische Reinigung in ihre salzfreie Form überführt werden.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Salzsäure in Dioxan oder Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (IV) mit Verbindungen der Formel



worin R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, A und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden.

20

Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-per-

chlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydro-  
chinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-  
(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethyl-  
amino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-  
5 methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-  
tetramethyluroniumtetrafluoro-borat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-  
N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxy-  
benzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphonium-  
hexafluoro-phosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen geeignet.

10

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat,  
oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethyl-  
amin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diiso-  
propylethylamin.

15

Bevorzugt ist die Verwendung von HATU mit Diisopropylethylamin und von EDC  
mit HOBt und Triethylamin.

20

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den  
Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe  
wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Xylol,  
Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfractionen, Nitromethan, Dimethylformamid  
oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso  
ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind  
25 Dichlormethan oder eine Mischung von Dichlormethan und Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind literaturbekannt oder neu und können herge-  
stellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

- 5 mit Säure, insbesondere mit Salzsäure oder Trifluoressigsäure versetzt werden.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfractionen, Nitromethan, Dimethylformamid  
10 oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Salzsäure in Dioxan oder Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

- 15 Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Vorschriften hergestellt werden. (Bzgl. der Darstellung von aromatischen beta-Aminosäuren s. z. B. S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 1079-1083; S. G. Davies et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 1153-1155; V. A. Soloshonok et al., *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, 1601-1610; bzgl. der Umsetzung zu den tert-Butoxycarbonyl-geschützten Verbindungen s. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Edt. 1999, J. Wiley & Sons, Inc.).

- 25 Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden. (Vgl. z.B. S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 17, 2635-2643; A. V. Rama Rao, A. K. Singh, Ch. V. N. S. Varaprasad, *Tetrahedron Letters*, 1991, 32, 4393-4396).

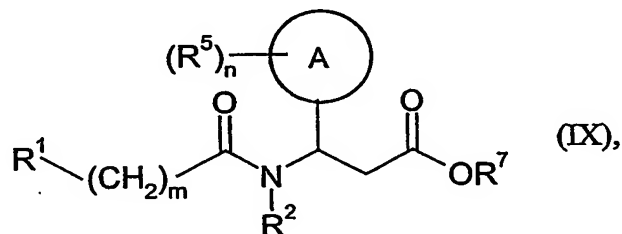
Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. E5, Carbonsäuren und Carbonsäure-Derivate, Thieme Verlag, Stuttgart, 1985).

5

### Verfahren [B]

Die Verbindungen der Formel (V) sind literaturbekannt oder neu und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

10



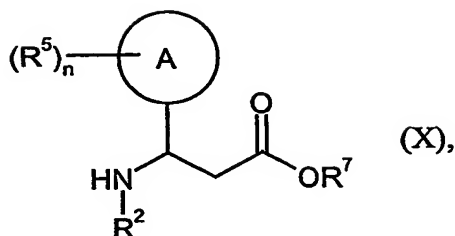
worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , A, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und  $R^7$  für einen Alkylrest steht, verseift werden.

15

Die Verseifung kann nach Standardverfahren durchgeführt werden, z.B. bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser mit 40 %iger Natronlauge oder mit 10 %iger methanolischer Kaliumhydroxidlösung in einem Gemisch aus Dioxan und Wasser.

20

Die Verbindungen der Formel (IX) sind literaturbekannt oder neu und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ , A und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

- 5 mit Verbindungen der Formel (III), wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden.

Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form in den obengenannten Verfahren sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N',-Dipropyl-,  
 10 N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-  
 15 Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-  
 20 (2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoro-borat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluoro-phosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen geeignet.

25

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B.

Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4- Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

5 Bevorzugt ist die Verwendung von HATU mit Diisopropylethylamin und von EDC mit HOBt und Triethylamin.

10 Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid oder Acetonitril oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan oder eine Mischung von Dichlormethan und Dimethylformamid.

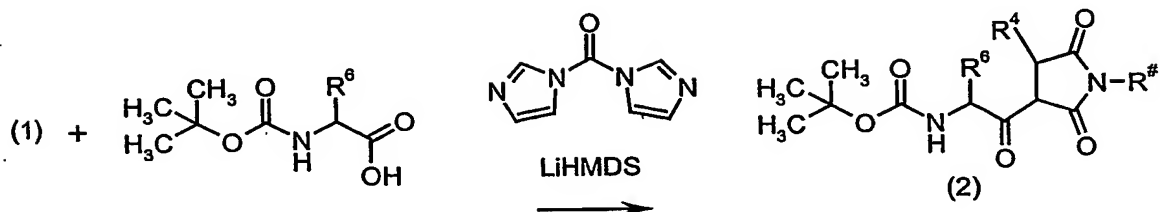
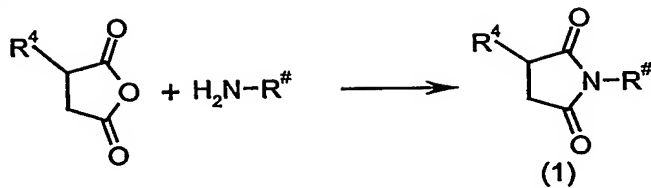
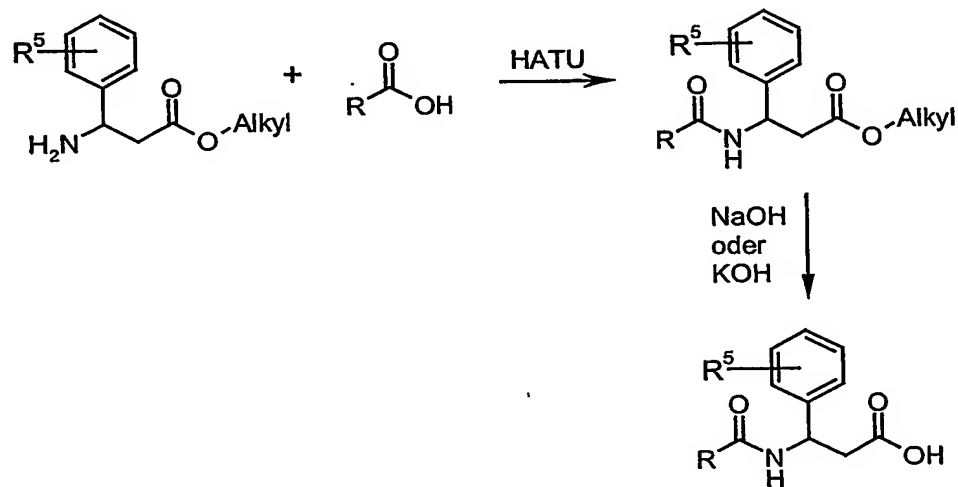
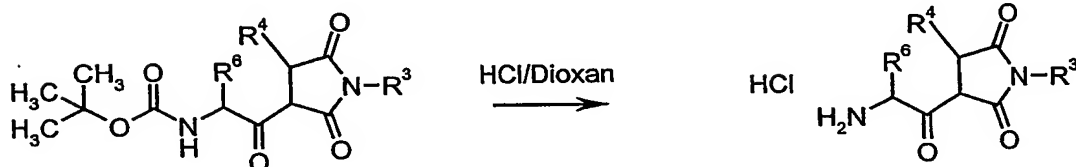
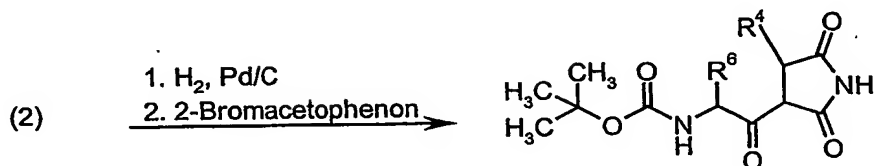
15 Die Verbindungen der Formel (X) sind literaturbekannt oder neu und können analog literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (Bzgl. der Darstellung von aromatischen beta-Aminosäuren und ihrer Umwandlung in die entsprechenden Alkylester s. z.B. S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 1079-1083; S. G. Davies et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 1153-1155; V. A. Soloshonok et al., *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, 1601-1610; S. J. Faulconbridge et al., *Tetrahedron Letters*, 2000, 41, 2679-2682).

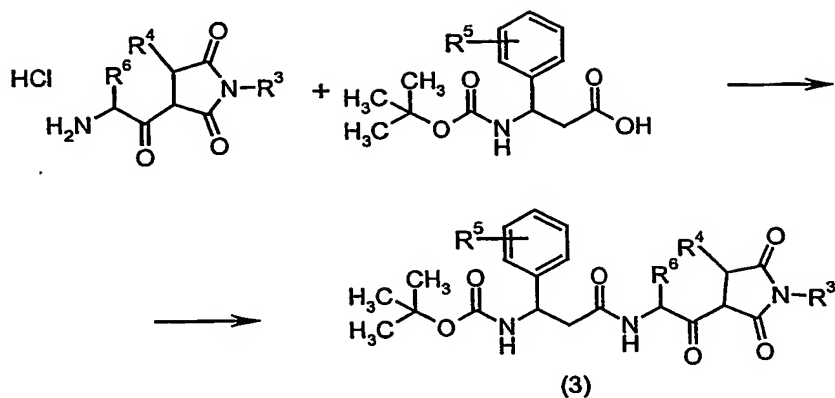
20

Die Synthese kann auch an einem polymeren Träger erfolgen. In diesem Fall bedeutet  $R^2$  in der Synthesesequenz ein Polymer (Resin), bevorzugt ist die Verwendung von 4-(4-Formyl-3-methoxyphenoxy)butyryl-Aminomethyl-Polystyrol oder eines  
25 anderen Harzes, bei dem an ein polymeres Rückgrat wie z.B. Polystyrol oder Block-Copolymere von Polystyrol mit Ethylenglycol über eine Linkergruppe wie z.B. 3-Methoxyphenoxyethyl, 3,5-Dimethoxyphenoxyethoxymethyl oder 3-Methoxyphenoxybutyrylaminomethyl ein Formylrest oder ein anderer Rest gebunden ist, der  
30 die Anbindung von Aminen an den polymeren Träger ermöglicht.

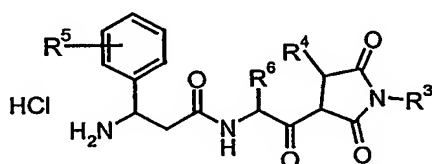


Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgende Syntheschemata verdeutlicht werden.

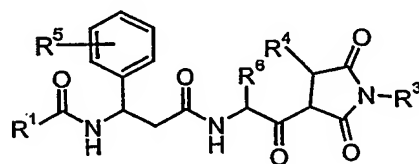
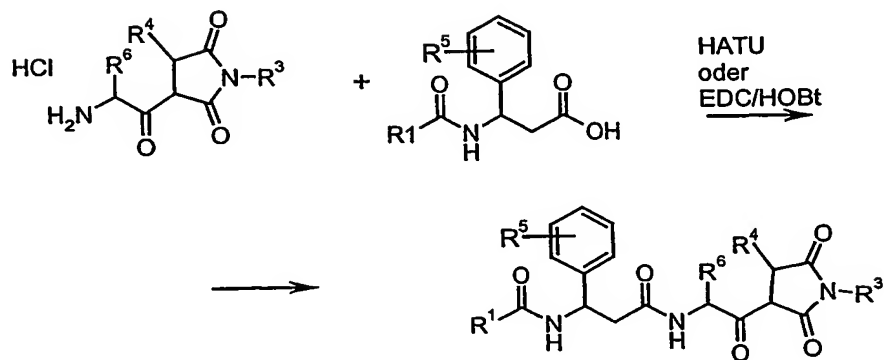
**Ausgangsverbindungen:**wenn  $R^\# = OBn$ :

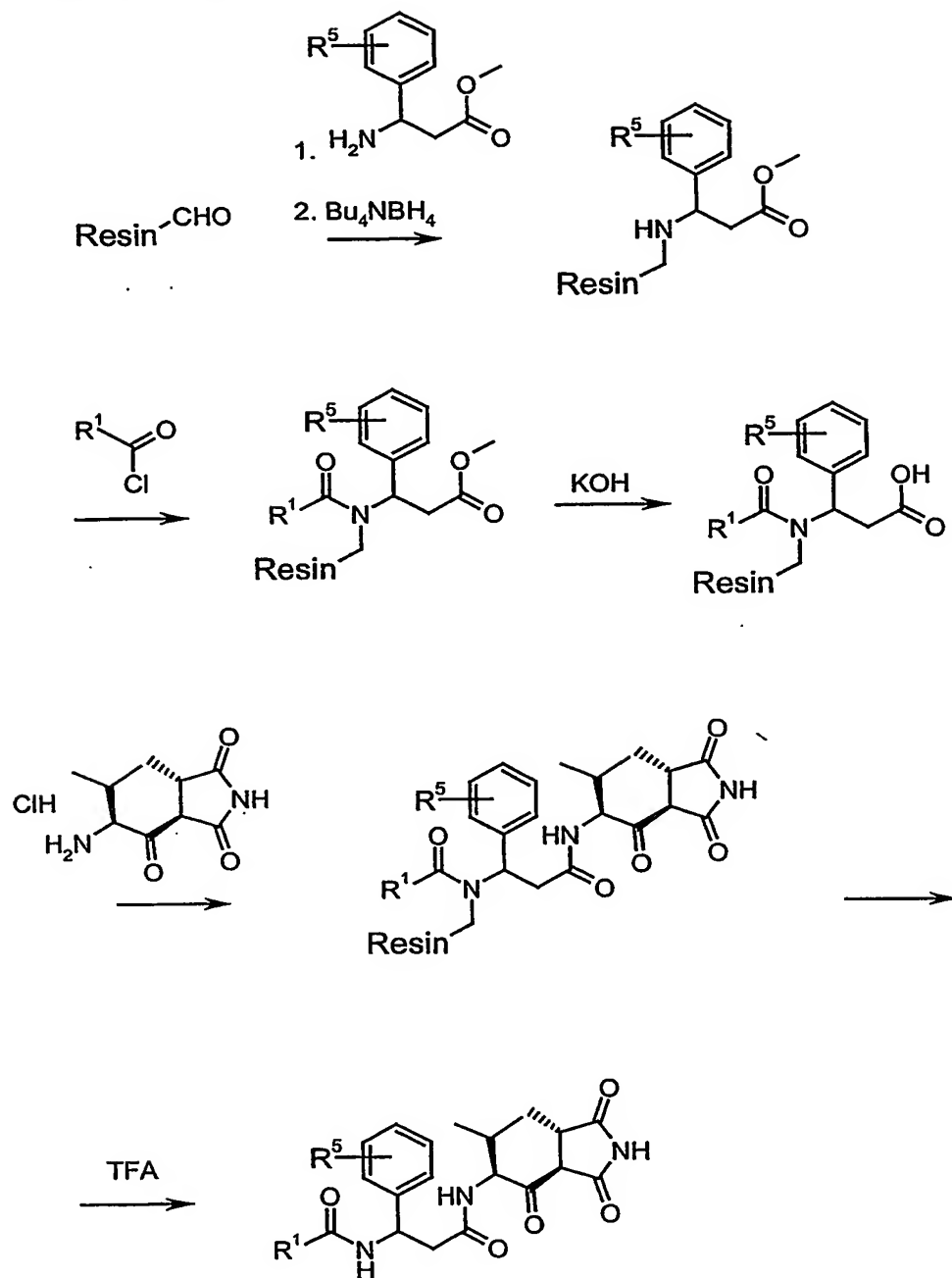
**Herstellungsbeispiele:****Methode A**

$\xrightarrow{\text{HCl/Dioxan}}$



$\xrightarrow[\text{HATU oder EDC/HOBt}]{\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}}$

**Methode B**

**Festphasensynthese:**

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der Formel (I) zur Bekämpfung von Erkrankungen, insbesondere bakterieller Erkrankungen, sowie Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der Formel (I) und Hilfsstoffe und auch die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur  
5 Behandlung von bakteriellen Erkrankungen.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Zubereitungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und  
10 Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

15 Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*), Enterokokken (*E. faecalis*, *E. faecius*) und Streptokokken (*Strept. agalactiae*, *Strept. pneumoniae*); gram-negative Kokken (*Neisseria gonorrhoeae*) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobakteriaceen, z.B. *Escherichia coli*, *Hämophilus influenzae*,  
20 *Citrobacter* (*Citrob. freundii*, *Citrob. diversus*), *Salmonella* und *Shigella*; ferner Klebsiellen (*Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytoca*), *Enterobacter* (*Ent. aerogenes*, *Ent. agglomerans*), *Hafnia*, *Serratia* (*Serr. marcescens*), *Providencia*, *Yersinia*, sowie die Gattung *Acinetobacter*. Darüber hinaus umfaßt das antibakterielle Spektrum strikt anaerobe Bakterien wie z.B. *Bacteroides fragilis*, Vertreter der Gattung *Peptococcus*,  
25 *Peptostreptococcus* sowie die Gattung *Clostridium*; ferner Mykoplasmen (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*) sowie Mykobakterien, z.B. *Mycobacterium tuberculosis*.

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder  
30

Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen Zubereitungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

- 5      Infektionskrankheiten beim Menschen wie z. B. septische Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, septische Arthritis, Mastitis, Tonsillitis, Genital-Infektionen und Augeninfektionen.
- 10     Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden. Beispielhaft seien genannt:  
Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom, Mastitis;  
Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie,  
15     Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasmosen, Genitalinfektionen;  
Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;  
Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;  
20     Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mykoplasmosen, E. coli-Infektionen, chronische Lungenerkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.
- 25     Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie z.B. Pasteurella, Brucella, Campylobacter, Listeria, Erysipelothrix, Corynebakterien, Borrelia, Treponema, Nocardia, Rickettsie, Yersinia, erweitert.
- 30     Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal,

sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

5 Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene  
10 Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder  
15 unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

20 Bevorzugt ist die parenterale, insbesondere die intravenöse Applikation.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und  
25 Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten  
30 Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a.

Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.



**A. Beispiele**

Reaktionsschemata, die bei Allgemeinen Vorschriften gezeigt werden, zeigen eine Auswahl an Beispielen, sind aber jeweils für alle Beispiele anwendbar die darauf  
5 Bezug nehmen.

**Abkürzungen:**

Boc	tert.-Butoxycarbonyl
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriochloroform
DCI	Direkte Chemische Ionisation
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDC	N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
eq.	Äquivalent
ES	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
h	Stunde
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
MW	Molekulargewicht [g/mol]
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PS-DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin-Polystyrol (-Harz)
R <sub>f</sub>	Retentionsindex (bei DC)

RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

### HPLC und LC-MS Methoden:

5     **Methode 1:** Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>,  
Eluent: A = 0.01 M HClO<sub>4</sub>, B = Acetonitril, Gradient: → 0.5 min 98 %A → 4.5 min  
10 %A → 6.5 min 10 %A.

10    **Methode 2:** Säule: Kromasil C18 60\*2 mm, L-R Temperatur: 30°C, Fluss =  
0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = Acetonitril, Gradient: → 0.5 min  
90 %A → 4.5 min 10 %A → 6.5 min 10 %A.

15    **Methode 3:** Säule: Kromasil C18 60\*2 mm, L-R Temperatur: 30°C, Fluss =  
0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.005 M HClO<sub>4</sub>, B = Acetonitril, Gradient: → 0.5 min  
98 %A → 4.5 min 10 %A → 6.5 min 10 %A.

20    **Methode 4:** Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss =  
0.6 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.6 g 30 %ige Salzsäure/ 1 Wasser, B = Acetonitril,  
Gradient: 0.0 min 90 %A → 4.0 min 10 %A → 9 min 10 %A.

### **Methode 5:** Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss =  
0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser +  
0.1 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10 % A → 4 min 90 % A → 6 min 90 % A.

**Methode 6:** Instrument Micromass Platform LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5  $\text{mlmin}^{-1}$ , Eluent A = Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10 % A  $\rightarrow$  4 min 90 % A  $\rightarrow$  6 min 90 % A.

5

**Methode 7:** Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5  $\text{mlmin}^{-1}$ , Eluent A = Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5 % A  $\rightarrow$  1 min 5 % A  $\rightarrow$  5 min 90 % A  $\rightarrow$  6 min 90 % A.

10

**Methode 8:** Säule: Symmetry C18 2.1 mm x 150 mm, 5  $\mu\text{m}$ , Säulenofen: 70°C, Fluss = 0.9  $\text{mlmin}^{-1}$ , Eluent: A = Acetonitril, B = 0.3 g 30 %ige Salzsäure/ 1 Wasser, Gradient: 0.0 min 2 % A  $\rightarrow$  2.5 min 95 % A  $\rightarrow$  5 min 95 % A.

15

**Methode 9:** Säule: Symmetry C18 3.9 mm x 150 mm, Säulenofen: 40°C, Fluss = 1.5  $\text{mlmin}^{-1}$ , Eluent: A = Wasser + 0.05%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , B = Acetonitril, Gradient: 0.0 min 10 % B  $\rightarrow$  0.6 min 10 % B  $\rightarrow$  3.8 min 100 % B  $\rightarrow$  5.0 min 100 % B.

20

**Methode 10:** Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ; Eluent A: Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B  $\rightarrow$  5.0 min 10% B  $\rightarrow$  6.0 min 10 % B; Temperatur: 50°C, Fluss: 1.0  $\text{ml/min}$ , UV-Detektion: 210 nm.

25

**Methode 11:** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ; Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10 %B  $\rightarrow$  3.5 min 90 %B  $\rightarrow$  5.5 min 90 % B; Ofen: 50°C, Fluss: 0.8  $\text{ml/min}$ , UV-Detektion: 210 nm.

30

**Methode 12:** Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 4.5 min 10 % B → 5.5 min 10 % B; Temperatur: 50°C, Fluss: 1.0 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

5

**Methode 13:** Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A → 4.0 min 10 % A → 6.0 min 10 % A; Ofen: 40°C, Fluss: 0.5 ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.

10

**Methode 14:** Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A → 4.0 min 10 % A → 6.0 min 10 % A; Ofen: 40°C, Fluss: 0.5 ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.

15

**Methode 15:** Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10 % B → 4.0 min 90 % B → 6.0 min 90 % B; Temperatur: 50°C, Fluss: 0.0 min 0.5 ml/min → 4.0 min 0.8 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

20

**Methode 16:** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B 4.5 min 90 % B 5.5 min 90 % B; Ofen: 50°C, Fluss: 1.0 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

25

**Methode 17:** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Uptisphere C 18, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 2.0 min 40 % B → 4.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Ofen: 45°C, Fluss:

30

0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

5 **Methode 18:** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1 ml 50 %ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100 % A → 0.2 min 100 % A → 2.9 min 30 % A → 3.1 min 10 % A → 4.5 min 10 % A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.

10

**Methode 19:** Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1 ml 50 %ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100 % A → 0.2 min 100 % A → 2.9 min 30 % A → 3.1 min 10 % A → 4.5 min 10 % A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.

15

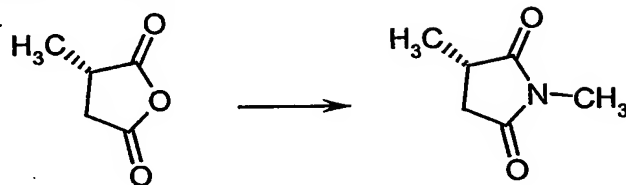
**Methode 20:** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 2.0 min 40 % B → 4.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

20

25 **Methode 21:** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50 %ige Ameisensäure / l; Eluent A: Wasser + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 0 % B → 0.2 min 0 % B → 2.9 min 70 % B → 3.1 min 90 % B → 4.5 min 90 % B, Ofen: 50°C, Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

30

**Methode 22:** Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100;  
Säule: UPTISPHERE HDO, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml  
50 %ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50 %ige Ameisensäure;  
Gradient: 0.0 min 100 % A → 0.2 min 100 % A → 2.9 min 30 % A → 3.1 min  
5 10 % A → 4.5 min 10 % A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion:  
208-400 nm.

**Ausgangsverbindungen:****Beispiel 1A**5      **(3*S*)-1,3-Dimethyl-2,5-pyrrolidindion**

600 mg (5.26 mmol) (3*S*)-3-Methyldihydro-2,5-furandion (Darstellung: S. G. Davies,  
D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 17, 2635 – 2643) werden zu-  
sammen mit 559 mg (0.77 ml, 5.52 mmol) Triethylamin in 5 ml Dichlormethan bei  
0°C vorgelegt und mit 373 mg (5.52 mmol) Methylamin Hydrochlorid versetzt. Das  
Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann portions-  
weise mit 938 mg (5.78 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol versetzt. Es wird 1.5 h bei  
Raumtemperatur und 30 min bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf  
Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 5 %iger Salzsäure und Wasser ge-  
waschen, die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und  
eingeeengt und das Produkt wird am Hochvakuum getrocknet. Es werden 605 mg des  
Produktes erhalten (88 % der Theorie).

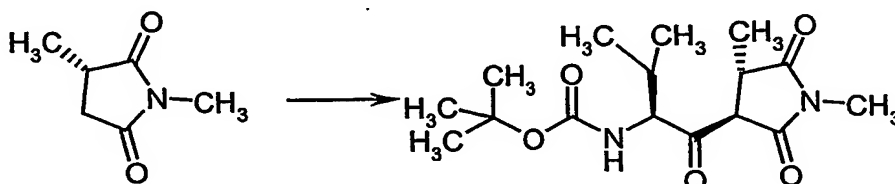
MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 128 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 6):  $R_t$  = 0.81 min.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.10 (dd, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 2.90-2.82 (m, 1 H),  
2.32 (dd, 1 H), 1.35 (d, 3 H).

**Beispiel 2A**

(3*R*,4*S*)-3-[(2*S*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-3-methylbutanoyl]-1,4-dimethyl-2,5-pyrrolidindion



5

684 mg (3.15 mmol) N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-valin und 561 mg (3.46 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol werden in 4 ml Tetrahydrofuran 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Gemisch werden dann 400 mg (3.15 mmol) (3*S*)-1,3-Dimethyl-2,5-pyrrolidindion gegeben und die gesamte Mischung wird innerhalb von 30 min zu 6.3 ml einer auf  $-65^{\circ}\text{C}$  gekühlten 1 molaren Lösung von Lithium-hexamethyldisilazid in THF getropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere 15 min bei  $-65^{\circ}\text{C}$  gerührt, bevor 6 ml gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben werden. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether verdünnt und die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch RP-HPLC (Eluent: Wasser-Acetonitril, Gradient) gereinigt. Es werden 223 mg (22 % der Theorie) des gewünschten Produkts erhalten.

15

MS (ES $^{-}$ ):  $m/z$  (%) = 325 (M-H) $^{-}$  (35).

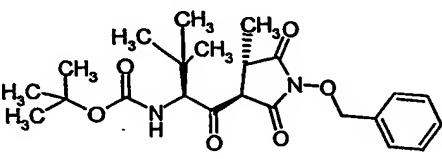
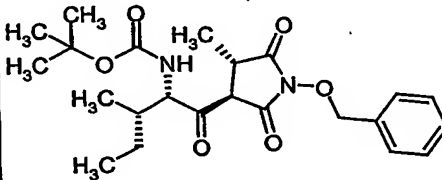
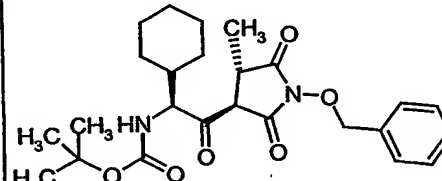
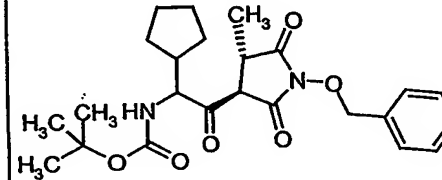
20 HPLC (Methode 5):  $R_t$  = 3.99 min.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.70 (br. d, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 3.78 (d, 1 H), 3.47-3.30 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.50- 2.32 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.32 (d, 3 H), 1.02 (d, 3 H), 0.80 (d, 3 H).

25

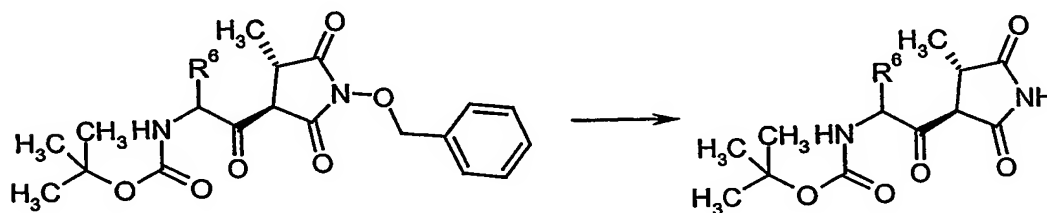
Analog lassen sich durch Umsetzung der entsprechenden N-*tert*-Butoxycarbonyl-geschützten Aminosäuren mit (3*S*)-1-(Benzyloxy)-3-methyl-2,5-pyrrolidindion (Darstellung: S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 17, 2635-2643) folgende Derivate darstellen:



Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
3A		432.52	MS (ES-), m/z (%): 431 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 6): R <sub>t</sub> = 4.87 min
4A		432.51	MS (ES-), m/z (%): 431 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 10): R <sub>t</sub> = 4.10 min
5A		458.55	MS (ES-), m/z (%): 457 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 12): R <sub>t</sub> = 4.12 min
6A		444.53	MS (ES-), m/z (%): 443 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 12): R <sub>t</sub> = 3.97 min

**Allgemeine Vorschrift A: Reduktive Entschützung von 1-Benzyloxy-2,5-pyrrolidindionen**

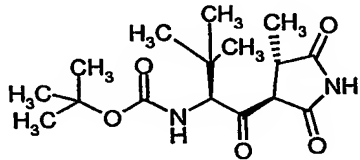
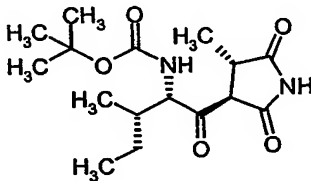
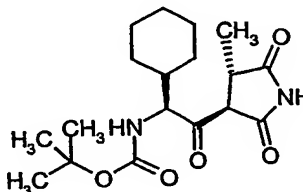
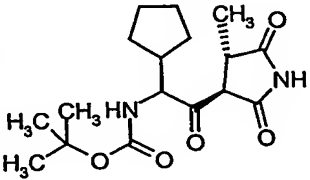
5



Die Entschützung erfolgt analog zu S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 17, 2635 – 2643.

Das 1-Benzoyloxy-2,5-pyrrolidindion (1 eq) wird in Methanol gelöst (ca. 0.02 mol/l), mit einer katalytischen Menge Palladium-Kohle (10 %) versetzt und 1 h unter Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch filtriert und eingengt. Der Rückstand wird in Acetonitril gelöst (ca. 0.05 mol/l) und zu einer Lösung von 2-Bromacetophenon (1 eq) in Acetonitril (ca. 0.03 mol/l) bei Raumtemperatur getropft. Danach werden über einen Zeitraum von 2 h 1.5 eq Triethylamin in Acetonitril (ca. 0.35 mol/l) zu der Reaktionsmischung getropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, eingengt und das Rohprodukt wird mittels RP-HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser + 0.3 ml 37 %ige Salzsäure/l, Gradient) gereinigt.

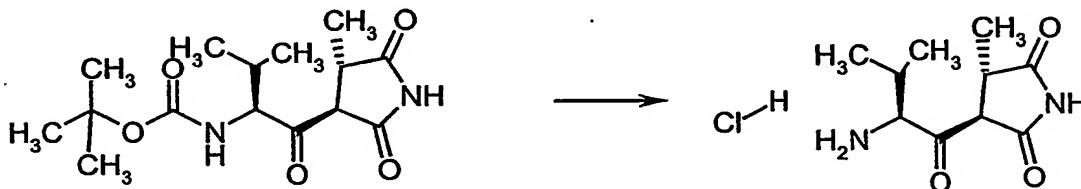
Nach der Allgemeinen Vorschrift A können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
7A		326.40	MS (ES+), m/z (%): 327 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.87 min
8A		326.40	MS (ES+), m/z (%): 349 (M+Na) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 12): R <sub>t</sub> = 2.97 min
9A		352.43	MS (ES-), m/z (%): 351 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 12): R <sub>t</sub> = 3.23 min
10A		338.40	MS (ES-), m/z (%): 337 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 13): R <sub>t</sub> = 4.16 min

**Beispiel 11A**

(3*R*,4*S*)-3-[(2*S*)-2-Amino-3-methylbutanoyl]-4-methyl-2,5-pyrrolidindion

5 Hydrochlorid



Zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von 4.40 g (14.09 mmol) (3*R*,4*S*)-3-[(2*S*)-2-

(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-3-methylbutanoyl]-4-methyl-2,5-pyrrolidindion

10 (Darstellung: S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 17, 2635 – 2643) in Dioxan werden 35 ml 4N Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan getropft. Nach Ende der Zugabe wird die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt, bevor die Mischung im Vakuum eingeeengt wird. Das Rohprodukt kann direkt in der nächsten Stufe eingesetzt werden. Gegebenenfalls wird der Rückstand mit Diethylether behandelt und die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und am Hoch-

15 vakuum getrocknet.

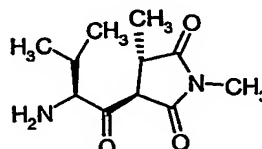
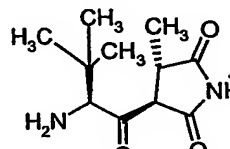
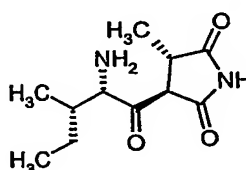
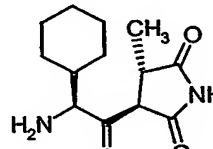
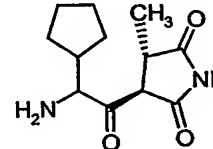
Ausbeute: 2.99 g (86 % der Theorie).

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 213 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 4):  $R_t$  = 0.41 min.

20

Analog können aus den entsprechenden *tert*-Butoxycarbonylamino-Derivaten durch Behandlung mit Salzsäure in Dioxan folgende Amine in Form ihrer Hydrochloride dargestellt und direkt weiter umgesetzt werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS
12A		226.28	MS (ES+), m/z (%): 227 (M+H) <sup>+</sup> (80)
13A		226.28	MS (ES+), m/z (%): 227 (M+H) <sup>+</sup> (100)
14A		226.28	
15A		252.32	
16A		238.29	

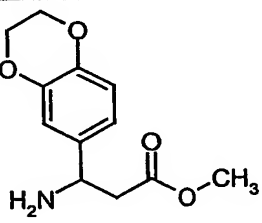
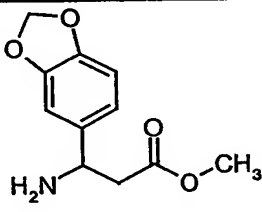
#### Allgemeine Vorschrift B: Darstellung der beta-Aminosäuremethylester

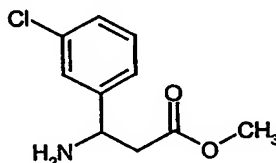
- 5 Die beta-Aminosäure [Synthese nach literaturbekannten Vorschriften (z. B. S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 1079-1083; L. Lázár, T. Martinek, G. Bernáth, F. Fülöp, *Synth. Comm.*, 1998, 28, 219-224)] wird in Methanol vorgelegt (ca. 0.5 bis 1.0 mol/l) und bei 0°C tropfenweise mit 1.2 eq Thionylchlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei

Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und mit Diethylether wird das Produkt ausgefällt. Der Feststoff wird abgesaugt, mehrfach mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

- 5 Alternativ kann die Aufarbeitung auch folgendermaßen erfolgen: Nach Eindampfen zur Trockene wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und zweimal mit Essigsäureethylester gewaschen. Die organische Phase wird verworfen, die wässrige Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und erneut dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen der letzten
- 10 Extraktion werden über Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat getrocknet, dekantiert und zur Trockene eingedampft.

Nach der Allgemeinen Vorschrift B können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS
17A		237.25	MS (ES+), m/z (%): 238 (M+H) <sup>+</sup>
18A		223.23	MS (ES+), m/z (%): 224 (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 19A****3-Amino-3-(3-chlorphenyl)propionsäuremethylester**

5

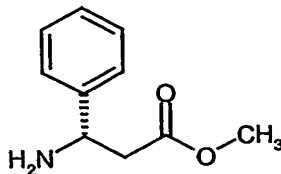
Methanol (110 ml) wird auf  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und langsam mit Thionylchlorid (12.0 g, 101.2 mmol) versetzt. 3-Amino-3-(3-chlorphenyl)propionsäure (10.1 g, 50.6 mmol) wird zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im  
10 Vakuum stark eingeeengt und zwischen Ethylacetat (100 ml) und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 ml) verteilt. Dabei liegt der pH-Wert der wässrigen Phase oberhalb von pH 7. Die wässrige Phase wird erneut zweimal mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatphasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft.

15 Ausbeute: 9.7 g (87 %).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.37 (s, 1 H), 7.30-7.20 (m, 3 H), 4.40 (t, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 2.67-2.60 (m, 2 H).

**Beispiel 20A**

20

**(S)-3-Amino-3-phenylpropionsäuremethylester**

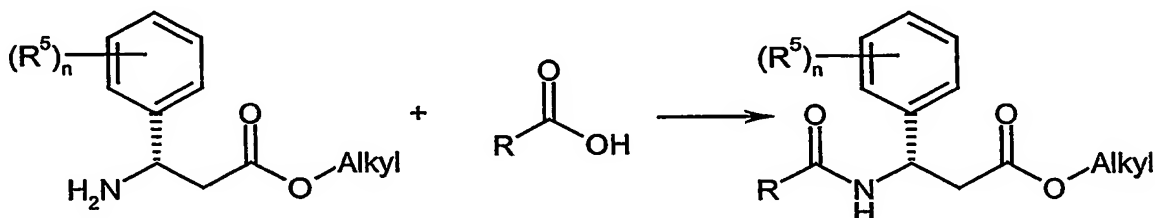
25 2.3 g (11.65 mmol) (S)-3-Amino-3-phenylpropionsäure werden in 100 ml Methanol vorgelegt und mit einer katalytischen Menge konzentrierter Schwefelsäure (0.02 eq.)

versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h lang zum Rückfluss erhitzt und anschließend eingengt. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Ausbeute: 2.7 g (65 %).

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 8.50$  (s, 2 H), 7.52-7.37 (m, 5 H), 4.61 (t, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.13 (dd, 1 H), 2.98 (dd, 1 H).  
MS (ES+):  $m/z$  (%) = 180 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (100).

**Allgemeine Vorschrift C: Umsetzung von 3-Amino-3-phenyl-propionsäure-alkylestern mit Carbonsäuren**



5

Die Carbonsäure (1.3 – 1.5 eq) wird in Dichlormethan (ca. 0.1 mol/l) bei 0°C vorgelegt und mit 1.3 – 1.5 eq HATU versetzt. Zu dieser Mischung werden zunächst eine Lösung des 3-Amino-3-phenyl-propionsäure-alkylesters (1 eq.) in einem 1:1 Gemisch aus Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid (ca. 0.1 mol/l) und anschließend über einen Zeitraum von 1h eine Lösung von Diisopropylethylamin (3.5 eq) in einem 1:1 Gemisch aus Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid (ca. 1 mol/l) zugetropft. Es wird 30 min bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingengt und mittels RP-HPLC (Eluent: Wasser-Acetonitril, Gradient) gereinigt.

15

Alternativ kann die Umsetzung auch nach folgendem Verfahren erfolgen:

Zu einer Lösung des 3-Aminopropionsäurealkylesters (1 eq.) in absolutem Dichlormethan oder einer Mischung (5:1 bis 1:1) von absolutem Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid (ca. 0.1 bis 0.3 mol/l) werden das Carbonsäurederivat (1.1 - 1.5 eq.), Triethylamin (3 eq.), HOBt (3 eq.) und abschliessend 1.2 eq. EDC gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt (2 h bis über Nacht), bevor im Vakuum eingengt wird. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester oder Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase wird mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische aus Cyclohexan/ Essigsäureethylester oder Gemische aus Dichlormethan und Ethanol) oder durch RP-

25

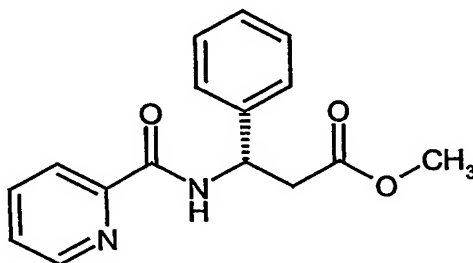


HPLC (Eluenten: variable Gradienten aus Wasser und Acetonitril), alternativ durch eine Kombination beider Verfahren, gereinigt werden.

### **Beispiel 21A**

5

(3*S*)-3-Phenyl-3-[(2-pyridinylcarbonyl)amino]propionsäuremethylester



10      Synthese nach Allgemeiner Vorschrift C.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 9.37 (d, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.05-7.95 (m, 2 H), 7.66-7.57 (m, 1 H), 7.48-7.19 (m, 5 H), 5.49 (br. q, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.19 (dd, 1 H), 2.96 (dd, 1 H).

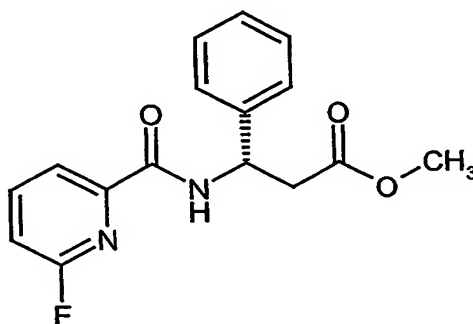
MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 285 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (35).

15      HPLC (Methode 5):  $R_t$  = 3.63 min.

### **Beispiel 22A**

(3*S*)-3-[[[(6-Fluor-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-3-phenylpropionsäuremethylester

20



Synthese nach Allgemeiner Vorschrift C.

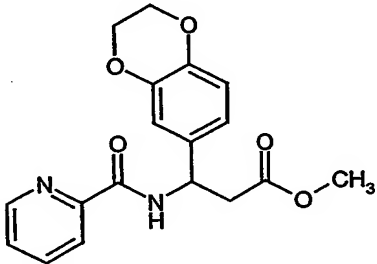
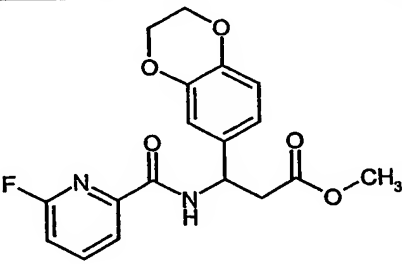
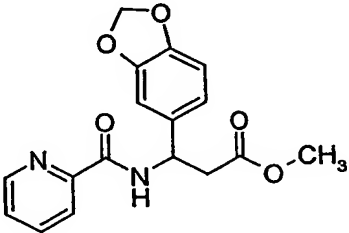
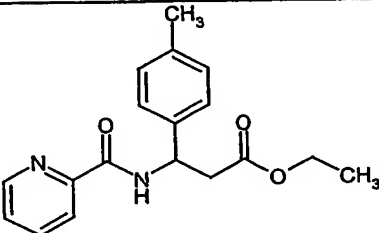
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 9.23 (d, 1 H), 8.21-8.15 (m, 1 H), 7.96-7.92 (m, 1 H), 7.45-7.20 (m, 6 H), 5.46 (q, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.18 (dd, 1 H), 2.96 (dd, 1 H).

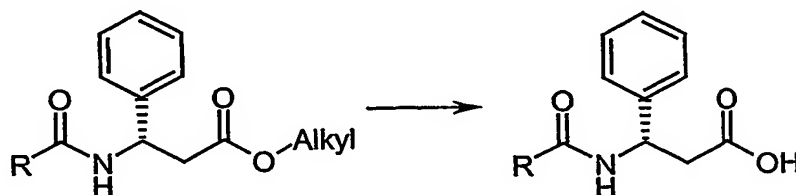
MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 325 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> (60).

HPLC (Methode 14):  $R_t$  = 4.35 min.

5

Nach der Allgemeinen Vorschrift C können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS
23A		342.35	MS (ES <sup>+</sup> ), $m/z$ (%): 343 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>
24A		360.34	MS (ES <sup>+</sup> ), $m/z$ (%): 361 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>
25A		328.32	MS (ES <sup>+</sup> ), $m/z$ (%): 329 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>
26A		312.37	MS (ES <sup>+</sup> ), $m/z$ (%): 313 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>

**Allgemeine Vorschrift D: Verseifung der Propionsäurealkylester**

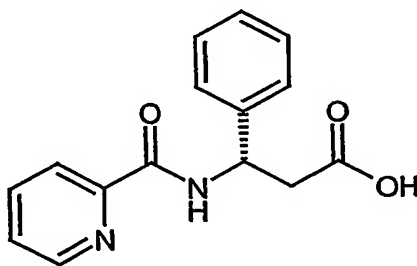
- 5 Der Propionsäurealkylester wird in einem 3:1 Gemisch aus Ethanol und Wasser vorgelegt (ca. 0.1 – 0.15 mol/l) und mit 5 eq 40 %iger Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert (ca. pH 3) und eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die
- 10 organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das erhaltene Produkt kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Alternativ kann auch folgende Methode Verwendung finden:

- 15 Der Propionsäurealkylester wird in einem 1:1 Gemisch aus Dioxan und Wasser vorgelegt (ca. 0.1 – 0.15 mol/l) und mit 3 eq einer Lösung von Kaliumhydroxid in Methanol (100 mg/ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wird dreimal mit einem
- 20 1:1 Gemisch aus Dichlormethan und Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das erhaltene Produkt kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

**Beispiel 27A**

(3*S*)-3-Phenyl-3-[(2-pyridinylcarbonyl)amino]propionsäure



5

Synthese nach Allgemeiner Vorschrift D.

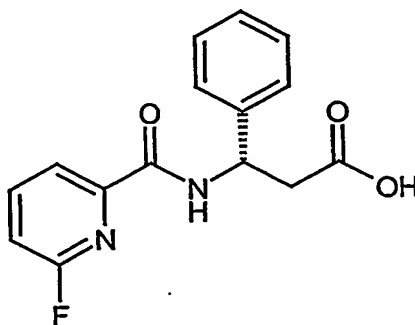
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 12.22 (s, 1 H), 9.30 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.05-7.95 (m, 2 H), 7.66-7.58 (m, 1 H), 7.46-7.19 (m, 5 H), 5.45 (q, 1 H), 3.04 (dd, 1 H), 2.87 (dd, 1 H).

10  $\text{MS (ES-): } m/z (\%) = 269 (\text{M-H})^- (100).$

$\text{HPLC (Methode 5): } R_t = 3.12 \text{ min.}$

**Beispiel 28A**

15 (3*S*)-3-[[6-Fluor-2-pyridinyl]carbonyl]amino}-3-phenylpropionsäure

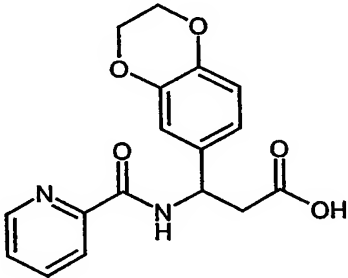
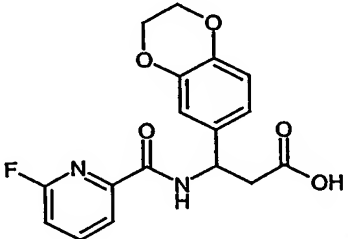
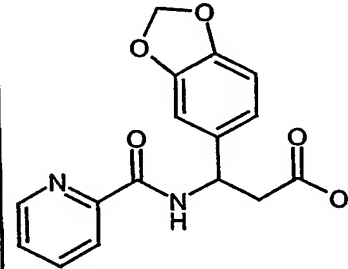
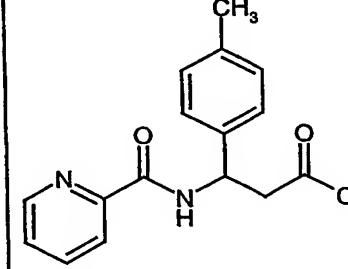


Synthese nach Allgemeiner Vorschrift D.

$\text{MS (ES-): } m/z (\%) = 287 (\text{M-H})^- (100).$

20  $\text{HPLC (Methode 13): } R_t = 3.61 \text{ min.}$

Nach der Allgemeinen Vorschrift D können folgende Verbindungen erhalten werden:

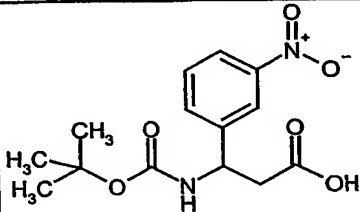
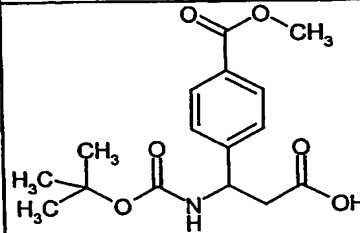
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
29A		328.32	MS (ES+), m/z (%): 329 (M+H) <sup>+</sup>	
30A		346.31	MS (ES-), m/z (%): 345 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 3.69 min
31A		314.3	MS (ES+), m/z (%): 315 (M+H) <sup>+</sup>	
32A		284.31	MS (ES+), m/z (%): 285 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 3.82 min

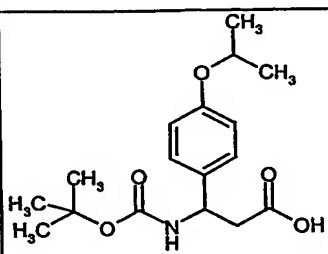
Die so erhaltenen Propionsäurederivate können nach der unten beschriebenen  
 5 Vorschrift (Umsetzung von 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid  
 Derivaten mit Carbonsäurederivaten) umgesetzt werden.

**Allgemeine Vorschrift E: Darstellung von N-tert-butoxycarbonyl-geschützten beta-Aminosäuren**

Die beta-Aminosäure (1 eq.) [Synthese nach literaturbekannten Vorschriften (z. B. S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 1079-1083; L. Lázár, T. Martinek, G. Bernáth, F. Fülöp, *Synth. Comm.*, 1998, 28, 219-224)] wird in Wasser vorgelegt (Konzentration ca. 0.3 – 1 mol/l) und mit Triethylamin (1.5 – 3 eq.) versetzt. Dann wird eine Lösung von 2-(tert-Butoxycarbonyloximino)-phenylacetonitril (1.1 eq.) in Dioxan (0.3 – 1 mol/l) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 5 %iger Zitronensäure angesäuert (ca. pH 2) und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann gegebenenfalls aus Essigsäureethylester/n-Hexan umkristallisiert werden.

Nach der Allgemeinen Vorschrift E können folgende Verbindungen erhalten werden:

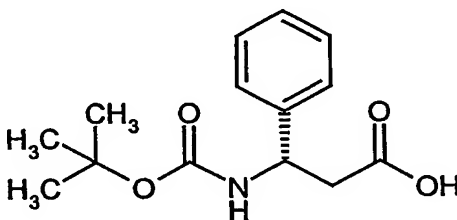
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
33A		310.3	MS (ES+), m/z (%): 311 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 8): R <sub>t</sub> = 3.87 min
34A		323.34	MS (ES+), m/z (%): 324 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 8): R <sub>t</sub> = 2.39 min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
35A		323.39	MS (ES-), m/z (%): 322 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 14): R <sub>t</sub> = 4.35 min

**Beispiel 36A**

(3S)-3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-3-phenylpropionsäure

5

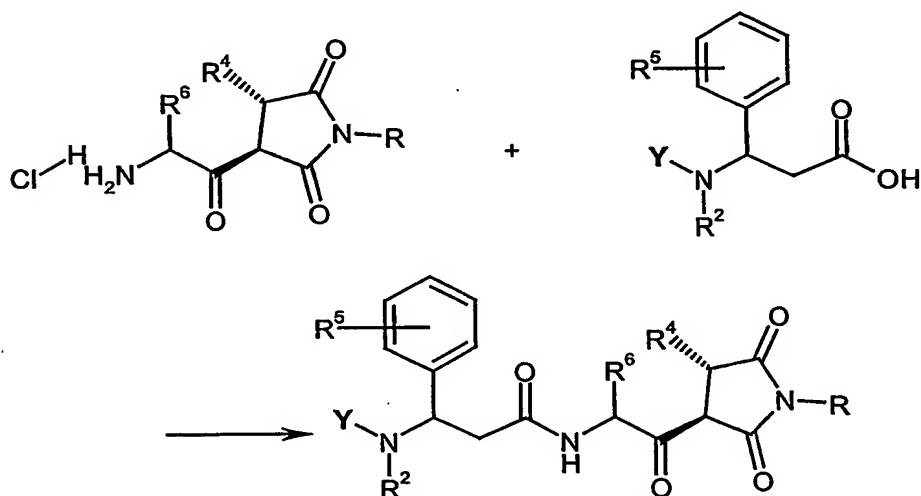


2.82 g (17 mmol) (*S*)-3-Amino-3-phenylpropionsäure werden in 60 ml Dioxan aufgeschlemmt und bei 0°C mit 4.1 g (18.8 mmol) Di-tert-butyl-dicarbonat (Boc-Anhydrid) und 43 ml einer 1N Natriumhydroxidlösung in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 30 min bei 0°C und dann 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen. Die organische Phase wird mit 1N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt (3.12 g) kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden.

MS (ES-): m/z (%) = 264 (M-H)<sup>-</sup> (100).

HPLC (Methode 14): R<sub>t</sub> = 3.89 min.

**Allgemeine Vorschrift F: Acylierung von 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten mit Carbonsäurederivaten**



5

Zu einer Lösung des Carbonsäurederivates (1.2 – 1.5 eq.) in absolutem Dichlormethan oder einer Mischung (5:1 bis 1:1) von absolutem Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid (ca. 0.1 bis 0.3 mol/l) werden bei 0°C zunächst eine äquimolare Menge HATU und dann das 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid

10 Derivat (1 eq., gegebenenfalls als Lösung in N,N-Dimethylformamid oder Dichlormethan/N,N-Dimethylformamid Gemischen) zugegeben. Anschließend wird bei 0°C eine Lösung von 2.5 - 3.5 eq. Diisopropylethylamin in einem 1:1 Gemisch von absolutem Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid (0.2 – 1 mol/l) über einen Zeitraum von 1 h zugetropft. Nach Ende der Zugabe wird die Reaktionsmischung

15 weitere 30 min bei 0°C und anschliessend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische aus Cyclohexan/Ethylacetat oder Gemische aus Dichlormethan und Ethanol) oder durch RP-HPLC (Eluenten: variable Gradienten aus Wasser und Acetonitril), alternativ durch eine Kombination beider Verfahren,

20 erhalten werden.



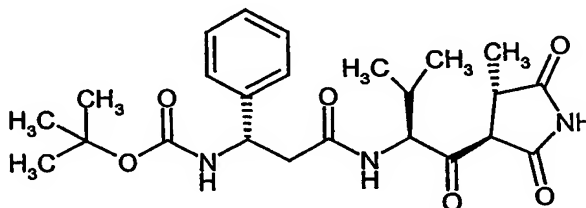


Alternativ kann die Umsetzung auch nach folgendem Verfahren erfolgen:

Zu einer Lösung des 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivates (1 eq.) in absolutem Dichlormethan oder einer Mischung (5:1 bis 1:1) von  
5 absolutem Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid (ca. 0.1 bis 0.3 mol/l) werden das Carbonsäurederivat (1.1 – 1.5 eq.), Triethylamin (3 eq.), HOBt (3 eq.) und abschließend 1.2 eq. EDC gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt (2 h bis über Nacht), bevor im Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand wird  
10 in Essigsäureethylester oder Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase wird mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische aus Cyclohexan/Ethylacetat oder Gemische aus Dichlormethan und Ethanol) oder durch RP-HPLC (Eluenten: variable Gradienten aus Wasser und Acetonitril), alternativ durch  
15 eine Kombination beider Verfahren, gereinigt werden.

### Beispiel 37A

20 ((S)-2-{(S)-2-Methyl-1-[1-((3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)-methanoyl]-propylcarbamoyl}-1-phenyl-ethyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester



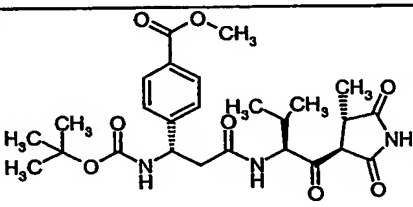
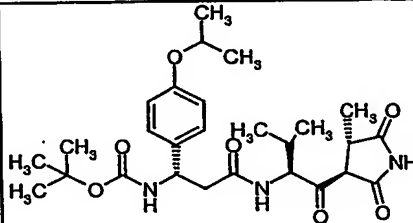
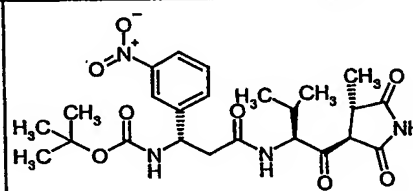
Synthese nach Allgemeiner Vorschrift F.

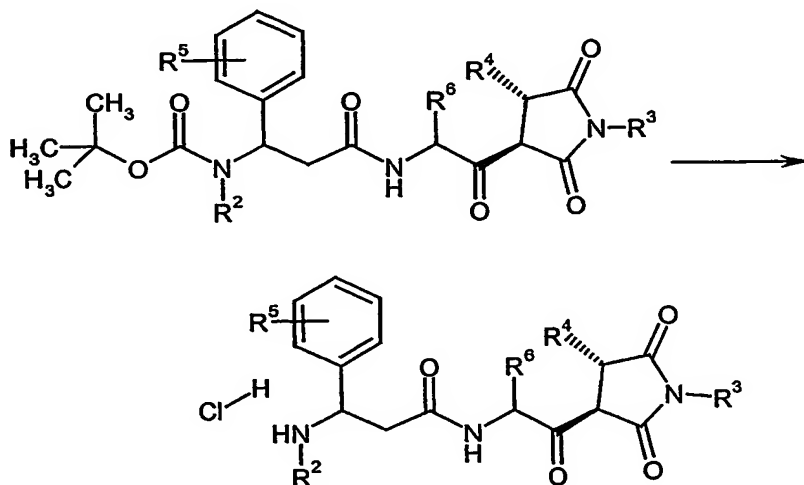
25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.45 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.31-7.24 (m, 5 H), 7.20 (br. s, 1 H), 4.88-4.82 (br. s, 1 H), 4.69 (br. s, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 2.95-2.89 (m, 1 H), 2.77-2.69 (m, 1 H), 2.51-2.44 (m, 1 H), 2.35-2.29 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.85 (d, 3 H), 0.78 (d, 3 H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 460 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 6): R<sub>t</sub> = 3.90 min.

Nach der Allgemeinen Vorschrift F können folgende Verbindungen erhalten werden:

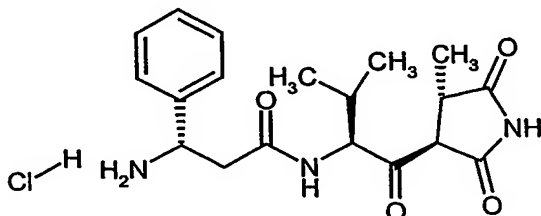
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
38A		517.58	MS (ES <sup>+</sup> ), m/z (%): 518 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 8): R <sub>t</sub> = 2.60 min
39A		517.62	MS (ES <sup>+</sup> ), m/z (%): 518 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 14): R <sub>t</sub> = 4.42 min
40A		504.54	MS (ES <sup>-</sup> ), m/z (%): 503 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 6): R <sub>t</sub> = 3.99 min

**Allgemeine Vorschrift G: Deblockierung von Boc-geschützten Derivaten**

- 5 Das *tert*-Butyloxycarbonyl (BOC) geschützte Aminderivat (gegebenenfalls als Lösung in Dioxan) wird bei 0°C oder Raumtemperatur mit 4N Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan versetzt (ca. 0.1 mol/l) und 2 – 24 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden oder wird gegebenenfalls mit Dichlormethan und Diethylether
- 10 behandelt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält das Produkt als Hydrochlorid.

**Beispiel 41A**

- 15 (*S*)-3-Amino--{(*S*)-2-methyl-1-[1-((3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)-methanoyl]-propyl}-3-phenylpropionamid Hydrochlorid



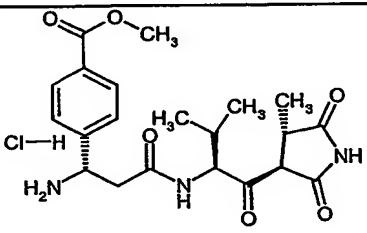
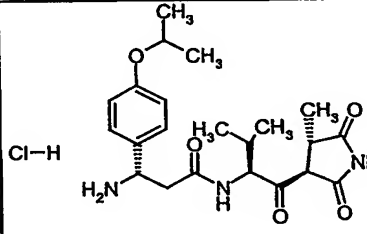
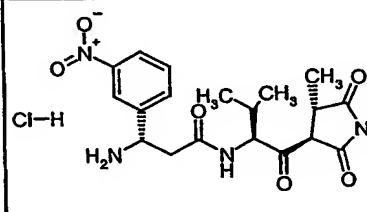
Synthese nach Allgemeiner Vorschrift G.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 11.49 (br. s, 1 H), 8.5 (br. s, ca. 3 H), 7.54-7.32 (m, 5 H), 4.69-4.55 (m, 2 H), 3.89 (d, 1 H), 3.06-2.80 (m, 3 H), 2.39-2.25 (m, 1 H), 1.01 (d, 3 H), 0.81 (d, 3 H), 0.75 (d, 3 H).

5 MS (ES+):  $m/z$  (%) = 360 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 4):  $R_t$  = 1.44 min.

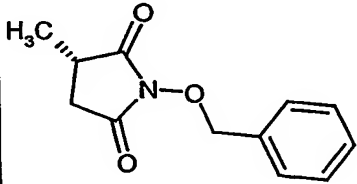
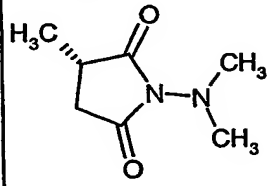
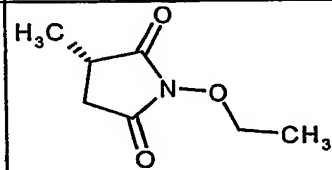
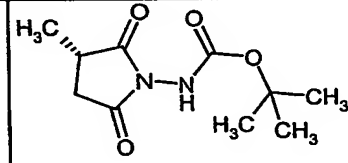
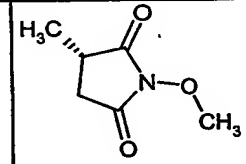
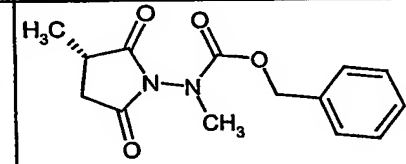
Nach der Allgemeinen Vorschrift G können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
42A		417.46	MS (ES-), $m/z$ (%): 416 ( $M-H$ ) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 5): $R_t$ = 2.23 min
43A		417.51	MS (ES-), $m/z$ (%): 416 ( $M-H$ ) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 9): $R_t$ = 2.97 min
44A		404.42		

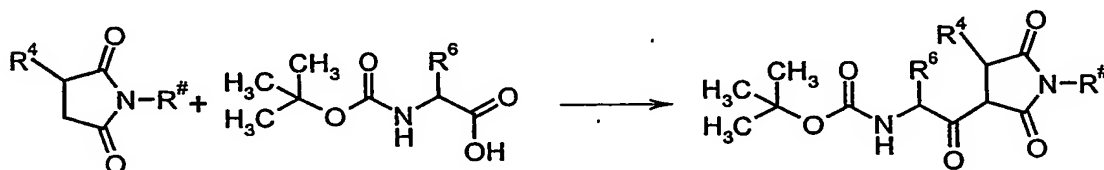
10

Analog zu Beispiel 1A werden folgende Verbindungen durch Umsetzung von (3S)-3-Methyldihydro-2,5-furandion mit den entsprechenden primären Aminen, Hydroxylamin- oder Hydrazinderivaten erhalten. Die Rohprodukte können durch RP-HPLC (Eluent: Wasser-Acetonitril, Gradient) gereinigt werden.

15

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
45A		219.24		HPLC (Methode 6): $R_t = 3.37$ min
46A		156.18	MS (ES+), m/z: 157 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): $R_t = 2.62$ min
47A		157.17	MS (DCI), m/z: 175 (M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): $R_t = 1.70$ min
48A		228.25	MS (DCI), m/z: 246 (M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): $R_t = 2.09$ min
49A		143.14	MS (ES+), m/z: 144 (M+H) <sup>+</sup>	
50A		276.29	MS (DCI), m/z: 294 (M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 21): $R_t = 2.80$ min

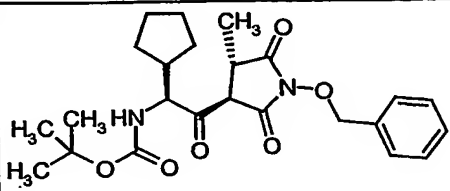
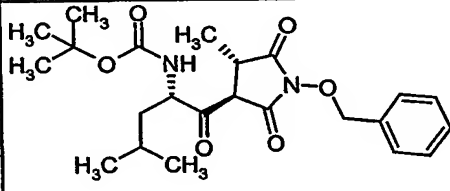
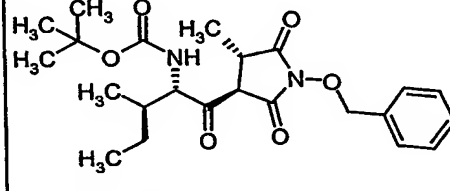
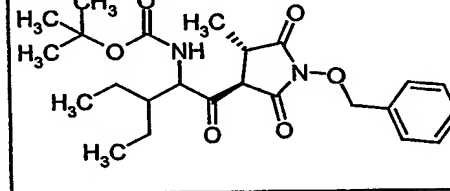
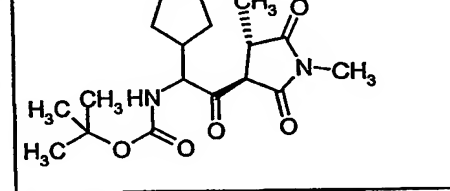
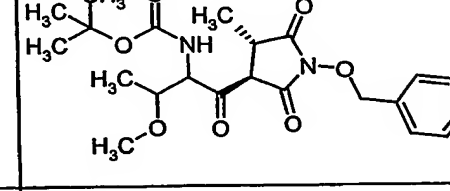
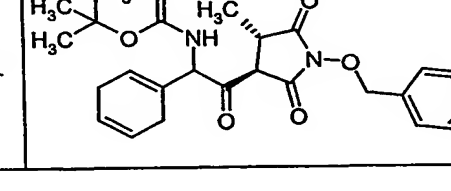
**Allgemeine Vorschrift J: Umsetzung von N-tert.-Butoxycarbonyl-geschützten Aminosäuren mit 2,5-Pyrrolidindion Derivaten**

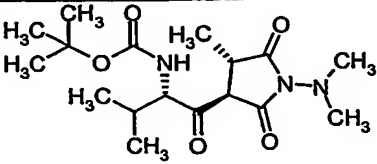
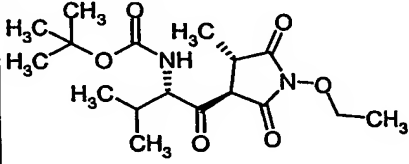
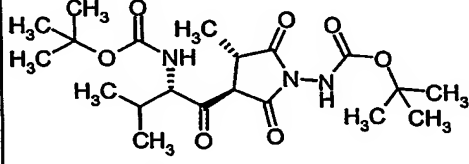
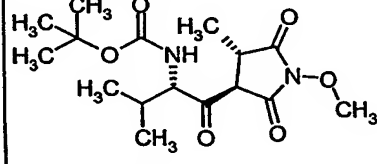
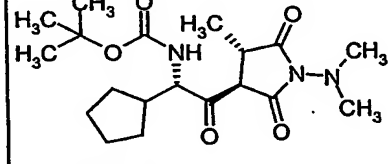
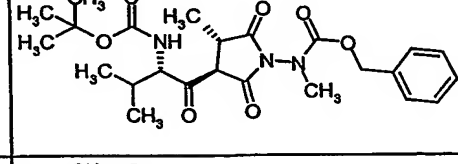
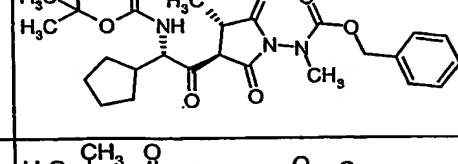
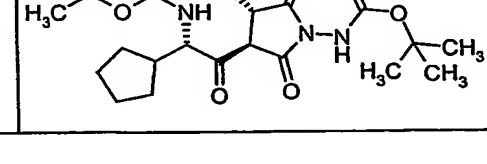


5

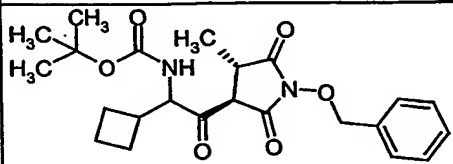
Die N-*tert.*-Butoxycarbonyl-geschützte Aminosäure (1 eq.) und N,N-Carbonyldiimidazol (1.1 eq.) werden in Tetrahydrofuran (ca. 0.1 – 1 mol/l) 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Gemisch wird dann das 2,5-Pyrrolidindion (1 eq.) gegeben und die gesamte Mischung wird innerhalb von 30 min zu einer auf -65°C gekühlten 1 molaren Lösung von Lithium-hexamethyldisilazid (2 eq.) in THF getropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere 15 min bei -65°C gerührt, bevor gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben wird. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether verdünnt und die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und anschließend eingengt. Das Rohprodukt wird durch RP-HPLC (Eluent: Wasser-Acetonitril, Gradient) gereinigt.

Nach der Allgemeinen Vorschrift J können durch Umsetzung der entsprechenden N-*tert.*-Butoxycarbonyl-geschützten Aminosäuren (bzgl. der Darstellung von un-  
natürlichen alpha-Aminosäuren siehe z. B.: A. A. Cordi *et al.*, *J. Med. Chem.* 2001, 44, 787-805; K. Mai, G. Patil, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4583-4586; N. A. Hassan, E. Bayer, J. C. Jochims, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1998, 3747-3757; bzgl. der *tert.*-Butoxycarbonyl-Schätzung siehe z. B.: T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Edt. 1999, J. Wiley & Sons, Inc.) mit 2,5-Pyrrolidindionen folgende Derivate erhalten werden:

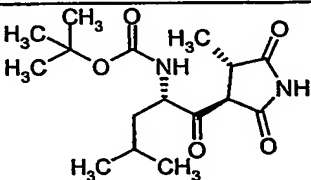
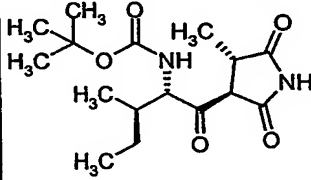
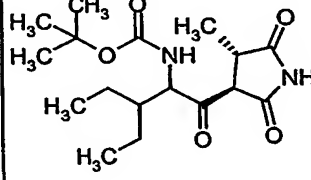
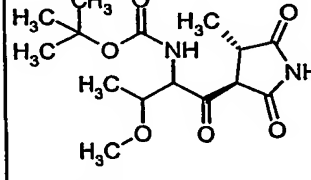
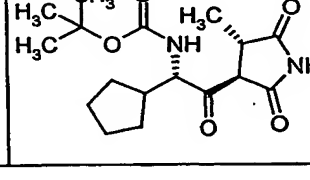
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
51A		444.53	MS (ES-), m/z: 443 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 18): R <sub>t</sub> = 4.11 min
52A		432.51	MS (ES-), m/z: 431 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 6): R <sub>t</sub> = 4.88 min
53A		432.51	MS (ES-), m/z: 431 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 13): R <sub>t</sub> = 5.08 min
54A		446.54	MS (ES-), m/z: 445 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 17): R <sub>t</sub> = 4.42 min
55A		352.43	MS (ES-), m/z: 351 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 14): R <sub>t</sub> = 4.61 min
56A		434.49	MS (ES-), m/z: 433 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 17): R <sub>t</sub> = 3.98 min
57A		454.52	MS (ES-), m/z: 453 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 22): R <sub>t</sub> = 4.41 min

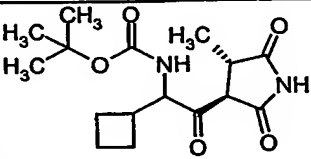
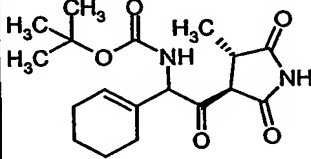
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
58A		355.43	MS (ES+), m/z: 378 (M+Na) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 4.12 min
59A		356.42	MS (ES-), m/z: 355 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.64 min
60A		427.50	MS (ES-), m/z: 426 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.73 min
61A		342.39	MS (ES-), m/z: 341 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 4.18 min
62A		381.47	MS (ES-), m/z: 380 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 21): R <sub>t</sub> = 3.43 min
63A		475.54	MS (ES-), m/z: 474 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.91 min
64A		501.58	MS (ES-), m/z: 500 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 21): R <sub>t</sub> = 3.93 min
65A		453.53	MS (ES-), m/z: 452 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 21): R <sub>t</sub> = 3.61 min



Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
66A		430.51	MS (ES+), m/z: 453 (M+Na) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 4.32 min

Nach der Allgemeinen Vorschrift A können folgende Verbindungen erhalten werden:

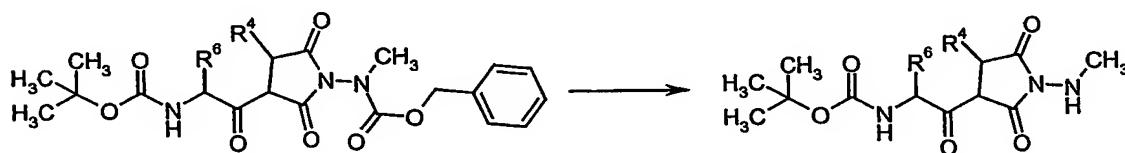
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
67A		326.39	MS (ES-), m/z: 325 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.91 min
68A		326.39	MS (ES-), m/z: 325 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 12): R <sub>t</sub> = 2.88 min
69A		340.42	MS (ES-), m/z: 339 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 17): R <sub>t</sub> = 3.59 min
70A		328.26	MS (ES+), m/z: 351 (M+Na) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.18 min
71A		338.40	MS (ES-), m/z: 337 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 17): R <sub>t</sub> = 3.57 min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
72A		324.38	MS (ES-), m/z: 323 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 4.02 min
73A		350.41	MS (ES-), m/z: 349 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 18): R <sub>t</sub> = 3.66 min

Die Verbindung 73A ist bei der Umsetzung von Verbindung 57A entstanden.

#### Allgemeine Vorschrift K: Deblockierung von Benzyloxycarbonyl-geschützten

##### 5 Hydrazin-Derivaten

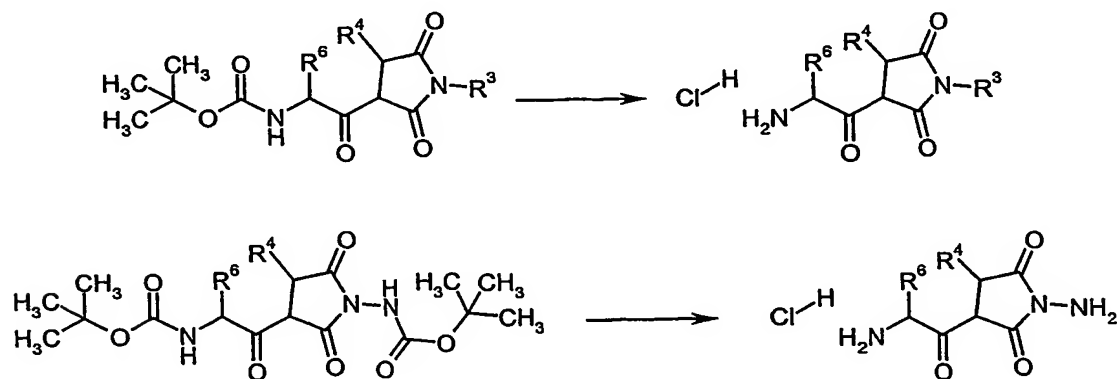


Das Benzyloxycarbonyl-geschützte Hydrazin-Derivat (1 eq.) wird in Methanol oder  
 10 Ethanol gelöst (ca. 0.05 mol/l), mit einer katalytischen Menge Palladium-Kohle  
 (10 %) versetzt und 3 - 4 h unter Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) gerührt.  
 Dann wird das Reaktionsgemisch filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann ohne  
 weitere Reinigung umgesetzt werden.

Nach der Allgemeinen Vorschrift K können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
74A		341.41	MS (ES-), m/z: 340 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 4.00 min
75A		367.44	MS (ES-), m/z: 366 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.47 min

## 5 Allgemeine Vorschrift L: Deblockierung von Boc-geschützten Derivaten

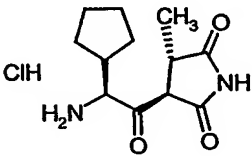
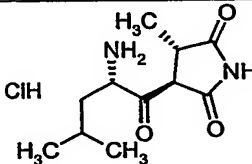
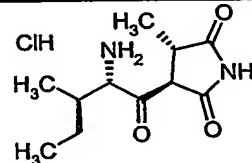
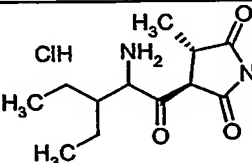
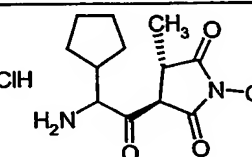
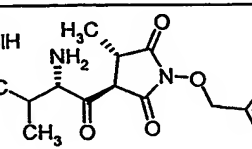


Das *tert.*-Butyloxycarbonyl (BOC) geschützte Aminderivat (gegebenenfalls als Lösung in Dioxan) wird mit 4N Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan versetzt (ca. 0.1 mol/l) und 2 – 24 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingengt wird. Der Rückstand kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden oder wird gegebenenfalls mit Dichlormethan und Diethylether behandelt. Die ausge-

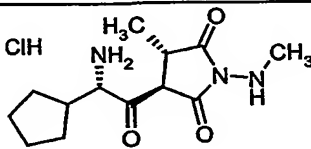
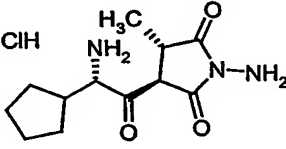
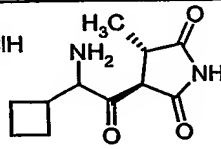
fallenen Kristalle werden abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält das Produkt als Hydrochlorid.

Nach der Allgemeinen Vorschrift L können folgende Verbindungen erhalten werden:

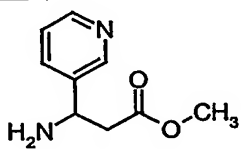
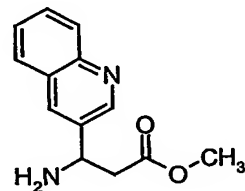
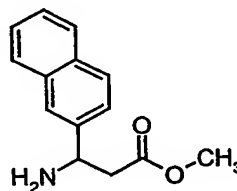
5

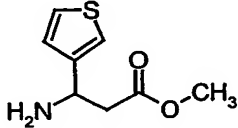
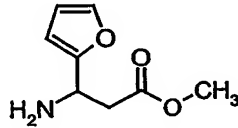
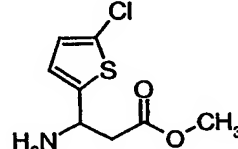
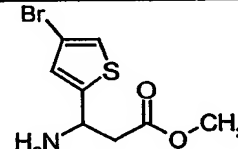
Bei- spiel	Struktur	MW
76A		238.29
77A		226.28
78A		226.28
79A		240.30
80A		252.32
81A		318.38

Bei- spiel	Struktur	MW
82A	 <chem>CC(C)[C@H](NC(=O)C1C(=O)NC(=O)N1C)C(=O)C(C)C(C)OC</chem>	228.25
83A	 <chem>CC(C)[C@H](NC(=O)C1C(=O)NC(=O)N1C)C(=O)C(C)Cc2ccccc2</chem>	250.30
84A	 <chem>CC(C)[C@H](NC(=O)C1C(=O)NC(C)C1C)C(=O)C(C)C(C)C</chem>	255.32
85A	 <chem>CC(C)[C@H](NC(=O)C1C(=O)NOC1C)C(=O)C(C)C(C)C</chem>	256.30
86A	 <chem>CC(C)[C@H](NC(=O)C1C(=O)NN1C)C(=O)C(C)C(C)C</chem>	227.27
87A	 <chem>CC(C)[C@H](NC(=O)C1C(=O)NOC1C)C(=O)C(C)C(C)C</chem>	242.28
88A	 <chem>CC(C)[C@H](NC(=O)C1C(=O)NC(C)C1C)C(=O)C(C)C1CCCC1</chem>	281.36
89A	 <chem>CC(C)[C@H](NC(=O)C1C(=O)NC(C)C1C)C(=O)C(C)C(C)C</chem>	241.29

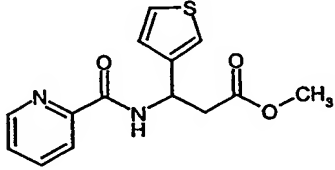
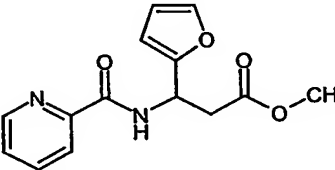
Bei- spiel	Struktur	MW
90A		267.33
91A		253.30
92A		224.26

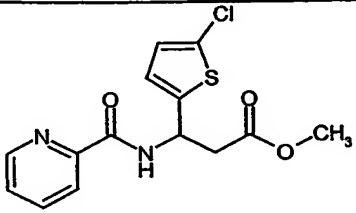
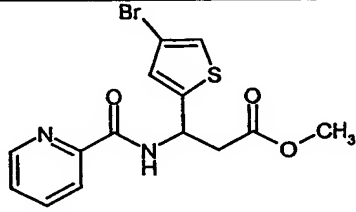
Gemäß der Allgemeinen Arbeitsvorschrift B können folgende Verbindungen hergestellt werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
93A		180.2	MS (ES+), m/z: 180 (M+H) <sup>+</sup>	
94A		230.3	MS (ES+), m/z: 231 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 1.70 min
95A		229.3	MS (ES+), m/z: 230 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 1.75 min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
96A		185.3	MS (ES+), m/z: 186 (M+H) <sup>+</sup>	
97A		169.2	MS (ES+), m/z: 170 (M+H) <sup>+</sup>	
98A		219.69	MS (ES+), m/z: 220 (M+H) <sup>+</sup>	
99A		264.14	MS (ES+), m/z: 264 (M+H) <sup>+</sup>	

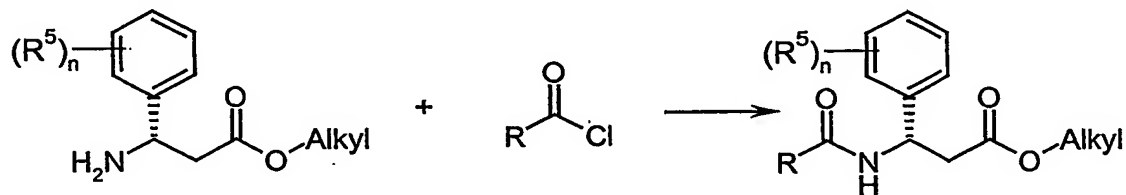
Nach der Allgemeinen Vorschrift C können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS
100A		290.34	MS (ES+), m/z (%): 291 (M+H) <sup>+</sup>
101A		274.28	MS (ES+), m/z (%): 275 (M+H) <sup>+</sup>

Bei- spiel	Struktur	MW	MS
102A		324.79	MS (ES+), m/z (%): 325 (M+H) <sup>+</sup>
103A		369.24	MS (ES+), m/z (%): 369 (M+H) <sup>+</sup>

**Allgemeine Vorschrift M: Umsetzung von 3-Amino-propionsäure-alkylestern mit Carbonsäurechloriden**

5



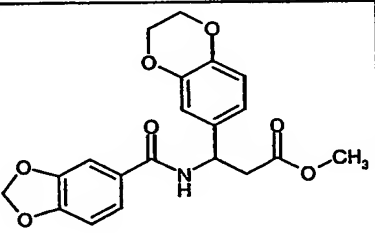
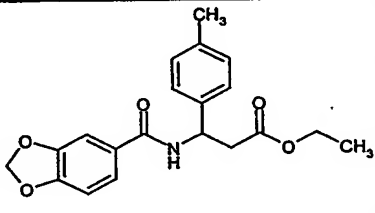
10

Der 3-Aminopropionsäurealkylester wird in Dichlormethan (ca. 0.1 – 0.4 mol/l) bei Raumtemperatur vorgelegt und mit 2 – 3 eq. Diisopropylethylamin und 1.2 eq. des Carbonsäurechlorids versetzt. Es wird 2 – 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Wasser zu dem Reaktionsgemisch gegeben, die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand kann mit Dichlormethan und Diethylether umkristallisiert oder mittels Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Gemische aus Dichlormethan und Essigsäureethylester) gereinigt werden.

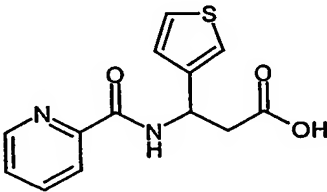
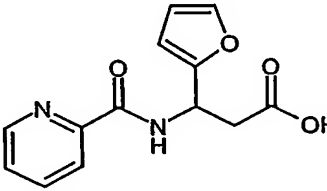
15



Nach der Allgemeinen Vorschrift M können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS
104A		385.38	MS (ES+), m/z (%): 386 (M+H) <sup>+</sup>
105A		355.39	MS (ES+), m/z (%): 356 (M+H) <sup>+</sup>

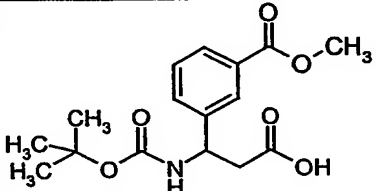
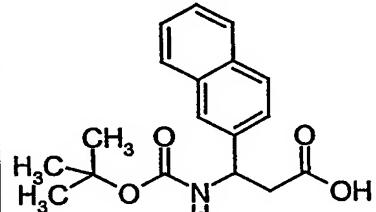
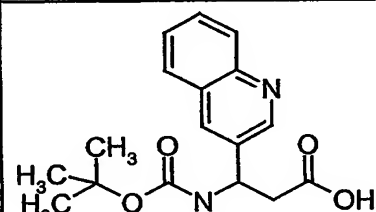
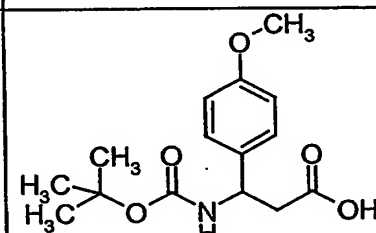
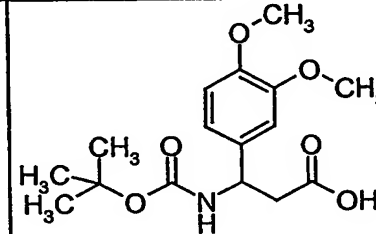
5 Nach der Allgemeinen Vorschrift D können folgende Verbindungen erhalten werden:

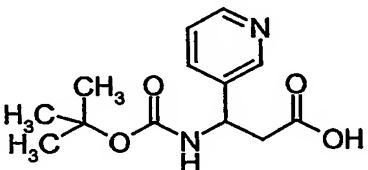
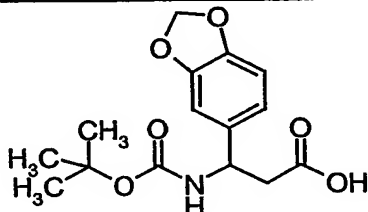
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
106A		276.32	MS (ES+), m/z (%): 277 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 3.55 min
107A		260.25	MS (ES+), m/z (%): 261 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 3.43 min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
108A		310.76	MS (ES+), m/z (%): 311 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 3.92 min
109A		355.21	MS (ES+), m/z (%): 355 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 3.89 min
110A		371.35	MS (ES+), m/z (%): 372 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 3.64 min
111A		327.34	MS (ES+), m/z (%): 328 (M+H) <sup>+</sup>	

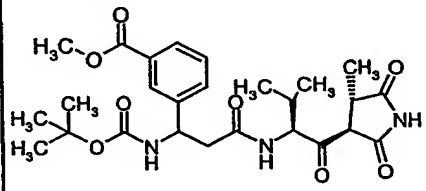
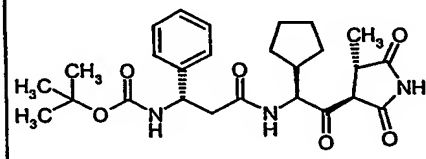
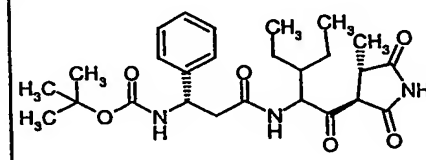
Die so erhaltenen Propionsäurederivate können nach der unten beschriebenen Allgemeinen Vorschrift F (Acylierung von 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten mit Carbonsäurederivaten) umgesetzt werden.

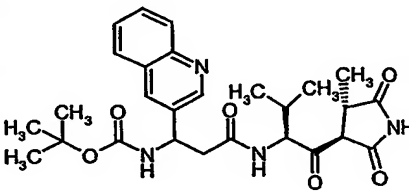
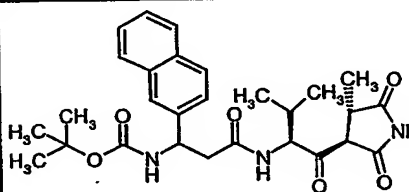
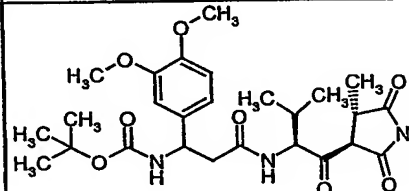
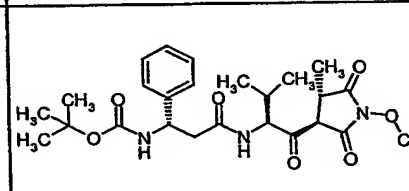
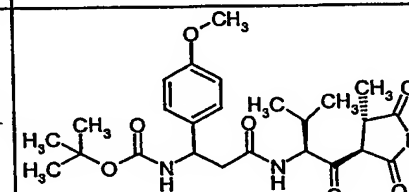
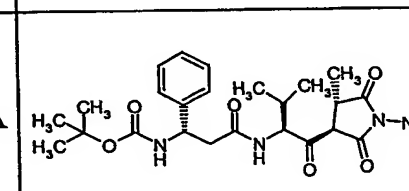
Nach der Allgemeinen Vorschrift E können folgende Verbindungen erhalten werden:

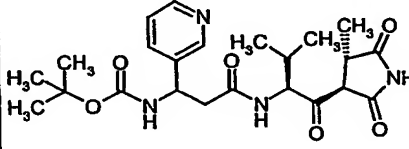
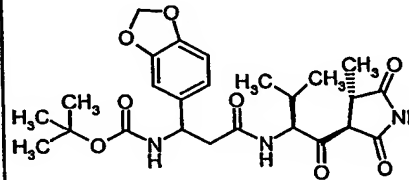
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
112A		323.35		HPLC (Methode 9): $R_t = 3.96$ min
113A		315.37	MS (ESI-), $m/z$ : 314 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 21): $R_t = 3.21$ min
114A		316.36	MS (ESI+), $m/z$ : 317 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): $R_t = 3.47$ min
115A		295.33	MS (ESI+), $m/z$ : 296 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): $R_t = 3.00$ min
116A		325.36		HPLC (Methode 9): $R_t = 3.76$ min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
117A		266.30	MS (DCI), m/z: 167 (M-100+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 1.92 min
118A		309.32	MS (ESI-), m/z: 308 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 13): R <sub>t</sub> = 3.69 min

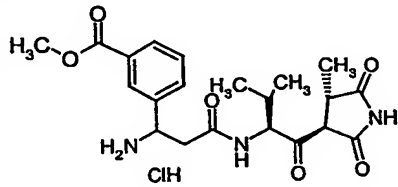
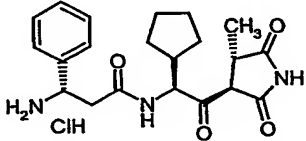
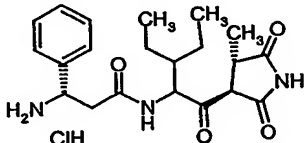
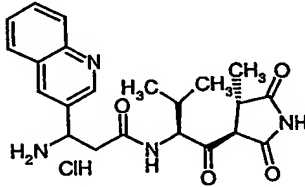
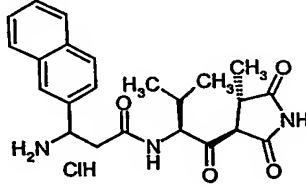
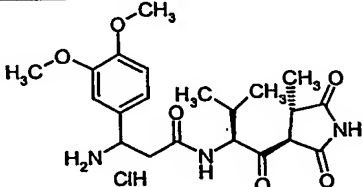
Nach der Allgemeinen Vorschrift F können folgende Verbindungen erhalten werden:

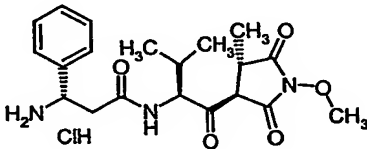
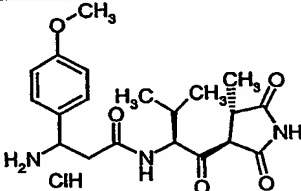
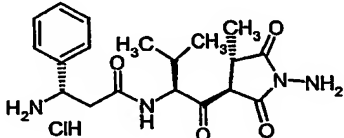
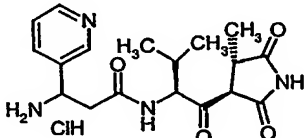
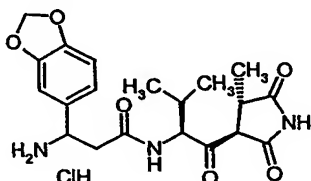
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
119A		517.58	MS (ESI+), m/z: 518 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 16): R <sub>t</sub> = 2.89 min
120A		485.58	MS (ESI-), m/z: 484 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.72 min
121A		487.59	MS (ESI+), m/z: 488 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 17): R <sub>t</sub> = 3.73 min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
122A		510.59	MS (ESI-), m/z: 509 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 3.99 min
123A		509.61	MS (ESI-), m/z: 508 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.77 min
124A		519.60	MS (ESI-), m/z: 518 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 18): R <sub>t</sub> = 3.36 min
125A		489.57	MS (ESI-), m/z: 488 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 4.19 min
126A		489.57	MS (ESI-), m/z: 488 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.36 min
127A		474.56	MS (ESI-), m/z: 473 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 2.55 min

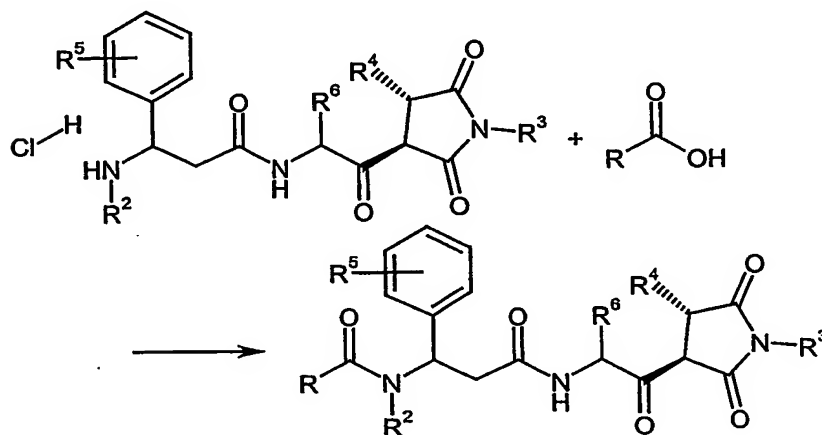
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
128A		460.53	MS (ESI+), m/z: 461 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 2.86 min
129A		503.56	MS (ESI+), m/z: 504 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 14): R <sub>t</sub> = 4.05 min

Nach der Allgemeinen Vorschrift G können folgende Verbindungen erhalten werden:

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
130A		417.47		
131A		385.47	MS (ESI-), m/z: 384 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 1.90 min
132A		387.48		
133A		410.48		HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 2.79 min
134A		409.49	MS (ESI-), m/z: 408 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 2.14 und 2.23 min
135A		419.48		HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 2.80 min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
136A		389.46	MS (ESI-), m/z: 388 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 3.17 min
137A		389.46		HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 2.86 min
138A		374.44		
139A		360.42	MS (ESI+), m/z: 361 (M+H) <sup>+</sup>	
140A		403.44	MS (ESI-), m/z: 402 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 14): R <sub>t</sub> = 2.40 min



**Herstellungsbeispiele:****Allgemeine Vorschrift H: Acylierung von acylalkylamino substituierten 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten mit Carbonsäure-**  
**derivaten**

- 10 Zu einer Mischung aus Aminhydrochlorid (1.0 eq.), Carbonsäure (1.2 bis 1.3 eq.)  
und HATU (1.2 – 1.4 eq.) gelöst in absolutem N,N-Dimethylformamid oder in einer  
1:1 Mischung aus N,N-Dimethylformamid und Dichlormethan (0.02 – 0.2 mol/l)  
wird bei 0°C eine 0.2 - 1.0 molare Lösung von Diisopropylethylamin (2.5 bis 3.5 eq.)  
in N,N-Dimethylformamid oder einer 1:1 Mischung aus N,N-Dimethylformamid und  
Dichlormethan über den Zeitraum von 1 h zugetropft. Nach Ende der Zugabe wird  
15 die Reaktionsmischung noch 30 min bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur  
gerührt, bevor das Gemisch im Vakuum eingedunstet wird. Das Produkt kann durch  
Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische aus Cyclohexan/Ethylacetat oder  
Gemische aus Dichlormethan und Ethanol) oder durch RP-HPLC (Eluenten: variable  
Gradienten aus Wasser und Acetonitril), alternativ durch eine Kombination beider  
20 Verfahren, erhalten werden.

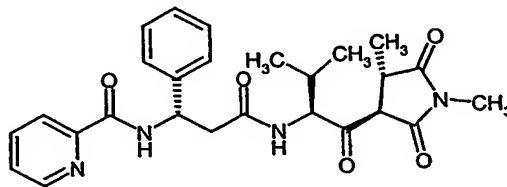
Alternativ kann die Umsetzung auch nach folgendem Verfahren erfolgen:

Zu einer Mischung aus Aminhydrochlorid (1.0 eq.), Carbonsäure (1.2 bis 1.3 eq.), Triethylamin (2.4 – 3 eq.) und HOBt (2.4 – 3 eq.) in absolutem Dichlormethan oder in einer Mischung aus N,N-Dimethylformamid und Dichlormethan (0.02 – 0.2 mol/l) werden abschliessend 1.2 eq. EDC gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt (2 h – über Nacht), bevor im Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester oder Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase wird mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische aus Cyclohexan/Ethylacetat oder Gemische aus Dichlormethan und Ethanol) oder durch RP-HPLC (Eluenten: variable Gradienten aus Wasser und Acetonitril), alternativ durch eine Kombination beider Verfahren, gereinigt werden.

Gemäß den oben beschriebenen Vorschriften zur Acylierung von 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten oder von acylalkylamino substituierten 3-[2-Amino-alkanoyl]-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid Derivaten mit Carbonsäurederivaten können folgende Verbindungen erhalten werden.

#### Beispiel 1

N-((1S)-3-(((1S)-1-(((3R,4S)-1,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)amino)-3-oxo-1-phenylpropyl)-2-pyridincarboxamid



<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 9.59 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 7.98 (d, 2 H), 7.61 (q, 1 H), 7.42-7.16 (m, 5 H), 5.48-5.32 (m, 1 H), 4.76 (dd, 1 H), 3.99 (d, 1 H), 3.20-2.92 (m, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 2.61 (dd, 1 H), 2.32-2.13 (m, 1 H), 1.13 (d, 3 H), 0.65 (d, 3 H), 0.59 (d, 3 H).

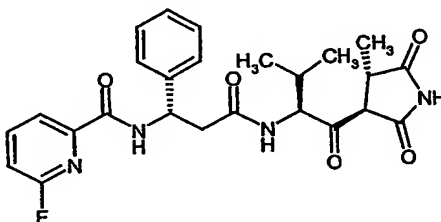
MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 479 (M+H)<sup>+</sup> (80).

HPLC (Methode 5):  $R_t$  = 3.79 min.

## Beispiel 2

5

6-Fluor-N-{{(1*S*)-3-[[[(1*S*)-2-methyl-1-[[[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-carbonyl]propyl]amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-2-pyridincarboxamid



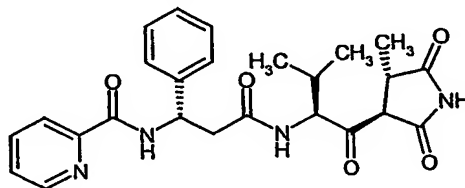
10 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 11.31 (s, 1 H), 9.32 (d, 1 H), 8.22-8.10 (m, 2 H), 7.95-7.90 (m, 1 H), 7.45-7.18 (m, 6 H), 5.43-5.33 (m, 1 H), 4.70 (dd, 1 H), 4.02 (d, 1 H), 3.15 (dd, 1 H), 3.01-2.90 (m, 1 H), 2.62 (dd, 1 H), 2.30-2.18 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.62 (d, 3 H), 0.59 (d, 3 H).

MS (ES<sup>-</sup>):  $m/z$  (%) = 481 (M-H)<sup>-</sup> (100).

15 HPLC (Methode 3):  $R_t$  = 4.19 min.

## Beispiel 3

20 N-{{(1*S*)-3-[[[(1*S*)-2-Methyl-1-[[[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-carbonyl]propyl]amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-2-pyridincarboxamid



<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 11.32 (s, 1 H), 9.53 (d, 1 H), 8.69-8.65 (m, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.02-7.98 (m, 2 H), 7.63-7.57 (m, 1 H), 7.40-7.18 (m, 5 H), 5.45-

5.35 (m, 1 H), 4.67 (dd, 1 H), 4.00 (d, 1 H), 3.12 (dd, 1 H), 2.97 (dd, 1 H), 2.64 (dd, 1 H), 2.29-2.15 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.60 (d, 3 H), 0.56 (d, 3 H).

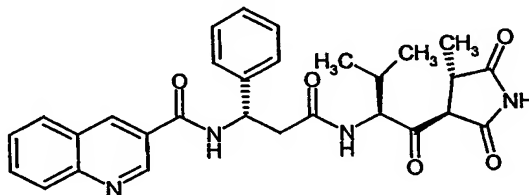
MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 465 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 6): R<sub>t</sub> = 3.65 min.

5

#### Beispiel 4

N-{(1*S*)-3-[(*(1S)*-2-Methyl-1-[(*(3R,4S)*-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl)-carbonyl]propyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-3-chinolincarboxamid



10

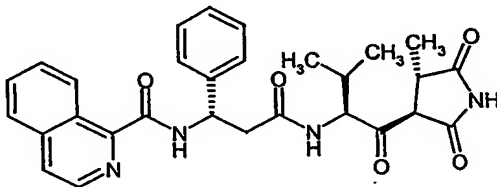
<sup>1</sup>H-NMR (Hauptkonformer) (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.31 (s, 1 H), 9.29-9.12 (m, 2 H), 8.82-8.78 (m, 1 H), 8.15-8.07 (m, 3 H), 7.90-7.82 (m, 1 H), 7.72-7.68 (m, 1 H), 7.50-7.20 (m, 5 H), 5.59-5.48 (m, 1 H), 4.71 (dd, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 3.04-2.70 (m, 3 H), 2.31-2.22 (m, 1 H), 1.09 (d, 3 H), 0.79 (d, 3 H), 0.68 (d, 3 H).

15 MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 515 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 6): R<sub>t</sub> = 3.52 min.

#### Beispiel 5

20 N-{(1*S*)-3-[(*(1S)*-2-Methyl-1-[(*(3R,4S)*-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl)-carbonyl]propyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-1-isochinolincarboxamid



<sup>1</sup>H-NMR (Hauptkonformer) (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.34 (s, 1 H), 9.56 (d, 1 H), 9.00 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.04 (d, 2 H), 7.80 (t, 1 H), 7.70 (t, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.34 (t, 2 H), 7.23 (t, 1 H), 5.52-5.45 (m, 1 H), 4.69 (dd, 1 H), 4.00 (d,

25

1 H), 3.10 (dd, 1 H), 2.97-2.88 (m, 1 H), 2.70-2.62 (m, 1 H), 2.21-2.12 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.59 (d, 3 H), 0.50 (d, 3 H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 515 (M+H)<sup>+</sup> (100).

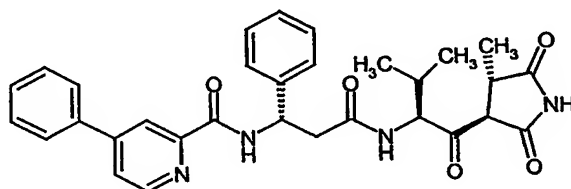
HPLC (Methode 6): R<sub>t</sub> = 4.32 min.

5

### Beispiel 6

N-{{(1*S*)-3-[[[(1*S*)-2-Methyl-1-{{(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-carbonyl}propyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-4-phenyl-2-pyridincarboxamid

10



<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.36 (s, 1 H), 9.67 (d, 1 H), 8.72 (d, 1 H), 8.26-8.18 (m, 2 H), 7.98-7.92 (m, 1 H), 7.88-7.81 (m, 2 H), 7.60-7.50 (m, 3 H), 7.45-7.20 (m, 5 H), 5.50-5.38 (m, 1 H), 4.75-4.68 (m, 1 H), 4.02 (d, 1 H), 3.20-2.82 (m, 3 H), 2.25-2.15 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.61 (d, 3 H), 0.57 (d, 3 H).

15

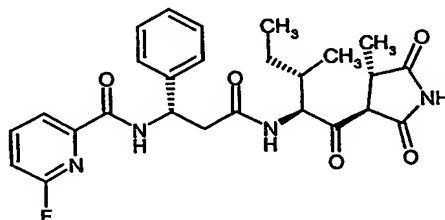
MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 541 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 14): R<sub>t</sub> = 4.88 min.

20

### Beispiel 7

6-Fluor-N-{{(1*S*)-3-[[[(1*S*,2*S*)-2-methyl-1-{{(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]carbonyl}butyl)amino]-3-oxo-1-phenylpropyl}-2-pyridincarboxamid



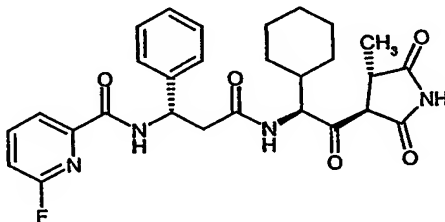
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.33 (s, 1 H), 9.30 (d, 1 H), 8.22-8.12 (m, 2 H), 7.95-7.91 (m, 1 H), 7.45-7.20 (m, 6 H), 5.45-5.35 (m, 1 H), 4.67 (dd, 1 H), 4.03 (d, 1 H), 3.17-3.09 (m, 1 H), 2.97-2.88 (m, 1 H), 2.62-2.54 (m, 1 H), 2.02-1.90 (m, 1 H), 1.30-1.15 (m, 2 H), 1.12 (d, 3 H), 0.60 (d, 3 H), 0.56 (t, 3 H).

5 MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 497 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 12): R<sub>t</sub> = 2.95 min.

### Beispiel 8

10 N-[(1*S*)-3-({(1*S*)-1-Cyclohexyl-2-[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidiny]-2-oxoethyl} amino)-3-oxo-1-phenylpropyl]-6-fluor-2-pyridincarboxamid



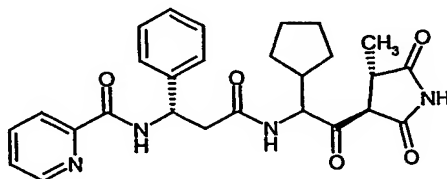
15 <sup>1</sup>H-NMR (Hauptkonformer) (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.35 (s, 1 H), 9.40 (d, 1 H), 8.27-8.10 (m, 2 H), 7.99-7.90 (m, 1 H), 7.50-7.18 (m, 6 H), 5.46-5.32 (m, 1 H), 4.73 (dd, 1 H), 4.08 (d, 1 H), 3.26-3.10 (m, 1 H), 3.00-2.80 (m, 2 H), 1.98-1.80 (m, 1 H), 1.60-1.25 (m, 5 H), 1.12 (d, 3 H), 1.10-0.65 (m, 5 H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 523 (M+H)<sup>+</sup> (100).

HPLC (Methode 12): R<sub>t</sub> = 3.12 min.

### 20 Beispiel 9

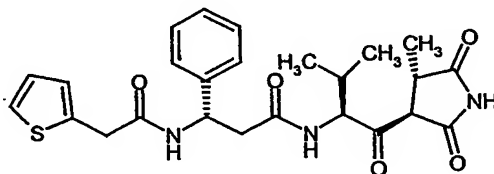
N-[(1*S*)-3-({1-Cyclopentyl-2-[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidiny]-2-oxoethyl} amino)-3-oxo-1-phenylpropyl]-2-pyridincarboxamid



- <sup>1</sup>H-NMR (2 Diastereomere, ca. 2:1 Verhältnis; mehrere Konformere) (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 11.35 + 11.31 (2x s, 1 H), 9.56 + 9.51-9.41 (d + m, 1 H), 8.71-8.63 (m, 1 H), 8.60-8.42 + 8.30 (m + d, 1 H), 8.02-7.92 (m, 2 H), 7.65-7.57 (m, 1 H), 7.42-7.18 (m, 5 H), 5.48-5.37 (m, 1 H), 4.65 + 4.45-4.28 (t + m, 1 H), 3.99 + 3.87 + 3.80 (d + t + d, 1 H), 3.13 + 3.07-2.98 (dd + m, 1 H), 2.95-2.80 (m, 1 H), 2.70-2.58 (m, 1 H), 2.36-2.18 (m, 1 H), 1.65-0.85 (m, 8 H), 1.12 + 1.01 (2x d, 3 H).
- MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 491 (M+H)<sup>+</sup> (100).
- HPLC (Methode 12): R<sub>t</sub> = 2.79 min.

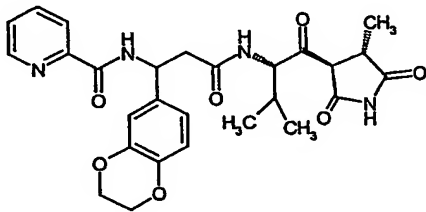
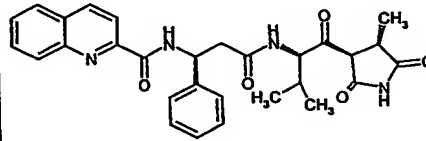
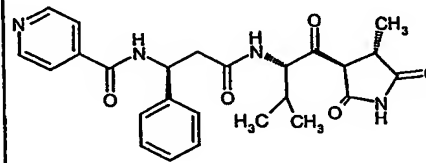
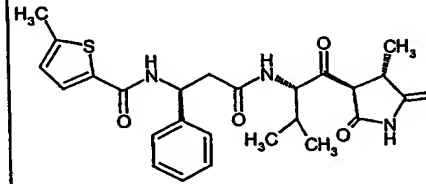
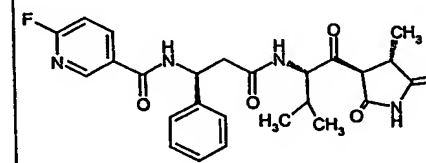
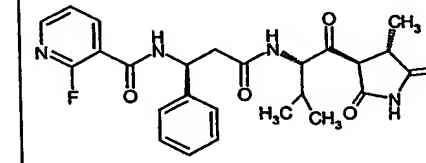
# 10 **Beispiel 10**

(3S)-N-((1S)-2-Methyl-1-[[[(3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]carbonyl]-propyl]-3-phenyl-3-[(2-thienylacetyl)amino]propanamid

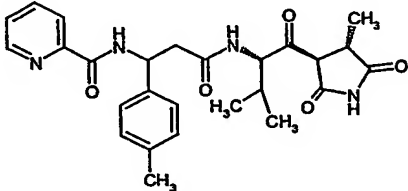
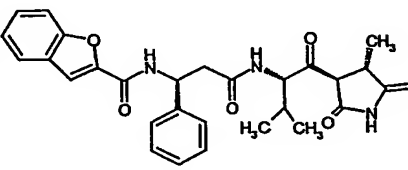
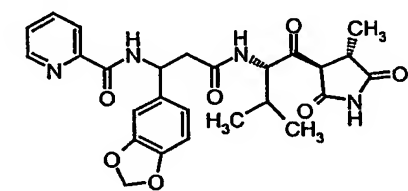
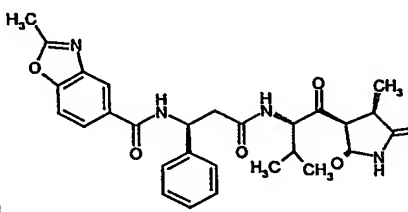
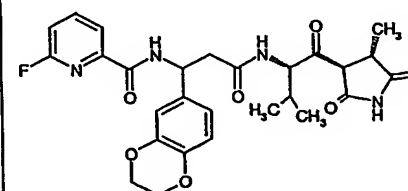
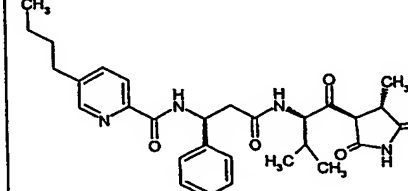


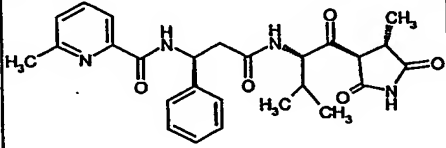
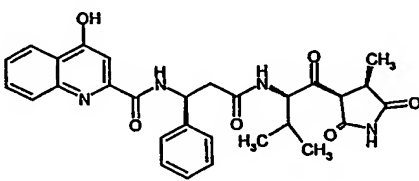
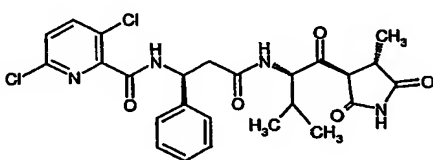
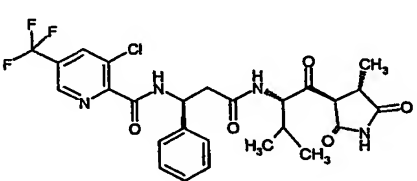
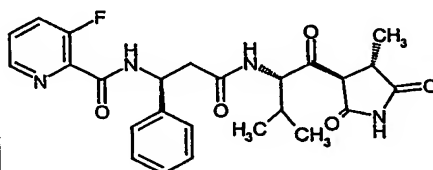
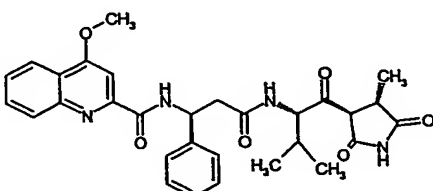
- <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 11.31 (s, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.34-7.18 (m, 6 H), 6.95-6.90 (m, 1 H), 6.89-6.85 (m, 1 H), 5.25-5.16 (m, 1 H), 4.61 (dd, 1 H), 3.91 (d, 1 H), 3.66 (d, 2 H), 2.90 (dd, 1 H), 2.80-2.60 (m, 2 H), 2.32-2.23 (m, 1 H), 1.07 (d, 3 H), 0.81 (d, 3 H), 0.75 (d, 3 H).
- MS (ES<sup>-</sup>): m/z (%) = 482 (M-H)<sup>-</sup> (100).
- HPLC (Methode 5): R<sub>t</sub> = 3.72 min.

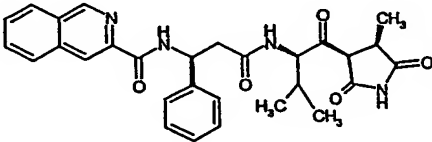
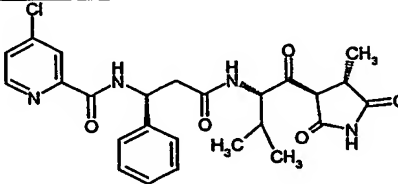
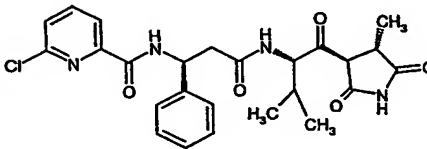
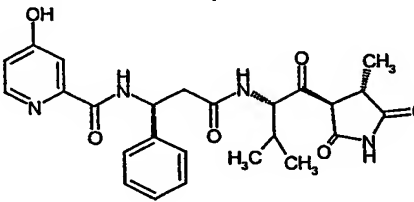
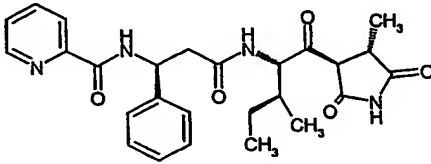
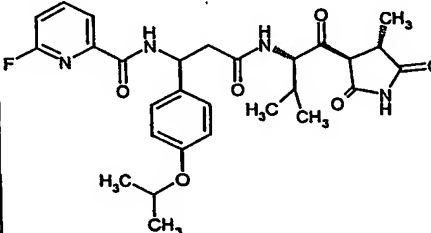
Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
11		478.55	MS (ES <sup>+</sup> ), m/z (%): 479 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 3.69 min

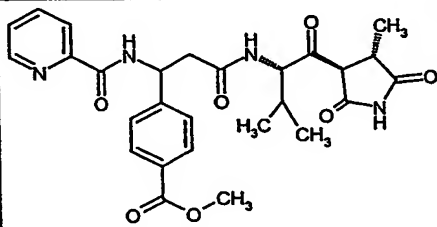
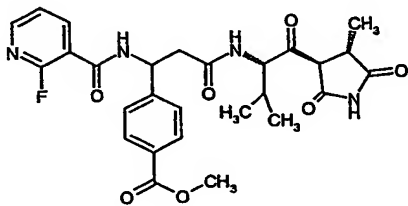
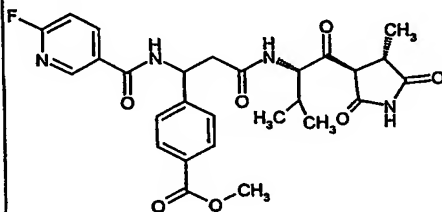
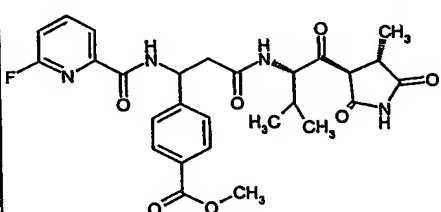
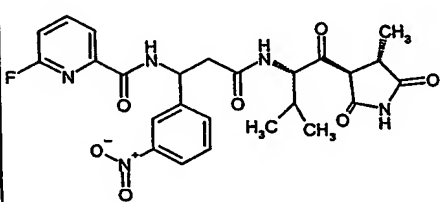
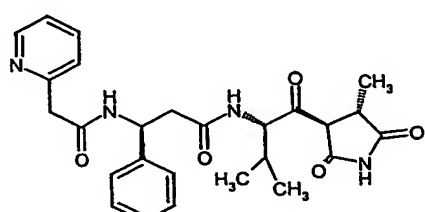
Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
12		522.55	MS (ES+), m/z (%): 523 (M+H) <sup>+</sup> (75)	HPLC (Methode 9) R <sub>t</sub> = 3.81 min
13		514.58	MS (ES+), m/z (%): 515 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 3.97 min
14		464.52	MS (ES+), m/z (%): 465 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 3.01 min
15		483.59	MS (ES+), m/z (%): 506 (M+Na) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 3.74 min
16		482.51	MS (ES+), m/z (%): 505 (M+Na) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 6) R <sub>t</sub> = 3.48 min
17		482.51	MS (ES-), m/z (%): 481 (M-H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 6) R <sub>t</sub> = 3.46 min

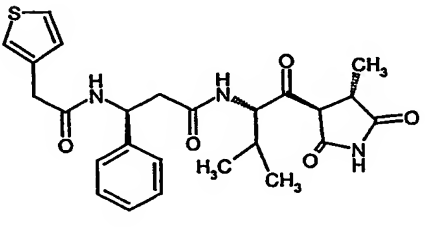
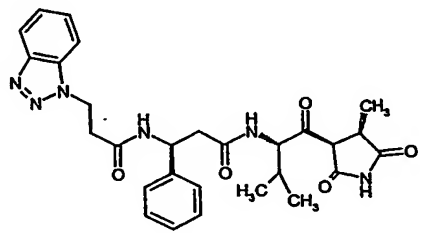
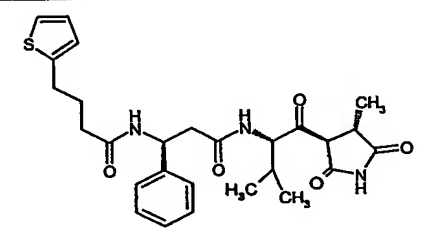


Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
18		478.55	MS (ES+), m/z (%): 479 (M+H) <sup>+</sup> (45)	HPLC (Methode 9) R <sub>t</sub> = 4.03 min
19		503.55	MS (ES+), m/z (%): 523 (M+Na) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 6) R <sub>t</sub> = 3.94 min
20		508.53	MS (ES+), m/z (%): 509 (M+H) <sup>+</sup> (90)	HPLC (Methode 9) R <sub>t</sub> = 3.82 min
21		518.57	MS (ES+), m/z (%): 519 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 3) R <sub>t</sub> = 3.95 min
22		540.55	MS (ES+), m/z (%): 541 (M+H) <sup>+</sup> (35)	HPLC (Methode 9) R <sub>t</sub> = 3.92 min
23		520.63	MS (ES-), m/z (%): 519 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 4.6 min

Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
24		478.55	MS (ES-), m/z (%): 477 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 3.9 min
25		530.58	MS (ES+), m/z (%): 531 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 6) R <sub>t</sub> = 3.70 min
26		533.41	MS (ES+), m/z (%): 533 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 6) R <sub>t</sub> = 4.20 min
27		566.96	MS (ES+), m/z (%): 567 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 6) R <sub>t</sub> = 4.42 min
28		482.51	MS (ES+), m/z (%): 483 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 11) R <sub>t</sub> = 2.66 min
29		544.60	MS (ES+), m/z (%): 545 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 14) R <sub>t</sub> = 4.5 min

Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
30		514.58	MS (ES-), m/z (%): 513 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 14) R <sub>t</sub> = 4.40 min
31		498.96	MS (ES-), m/z (%): 497 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 14) R <sub>t</sub> = 4.37 min
32		498.96	MS (ES+), m/z (%): 521 (M+Na) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 13) R <sub>t</sub> = 4.05 min
33		480.52	MS (ES+), m/z (%): 481 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 14) R <sub>t</sub> = 3.65 min
34		478.55	MS (ES+), m/z (%): 479 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 13) R <sub>t</sub> = 3.98 min
35		540.59	MS (ES-), m/z (%): 539 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 11) R <sub>t</sub> = 2.73 min

Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
36		522.55	MS (ES-), m/z (%): 521 (M-H) <sup>-</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 3.67 min
37		540.55	MS (ES+), m/z (%): 541 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 9) R <sub>t</sub> = 3.75 min
38		540.55	MS (ES+), m/z (%): 541 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 9) R <sub>t</sub> = 3.80 min
39		540.55	MS (ES+), m/z (%): 541 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 14) R <sub>t</sub> = 4.12 min
40		527.51	MS (ES+), m/z (%): 528 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 12) R <sub>t</sub> = 2.76 min
41		478.55	MS (ES+), m/z (%): 479 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 2.64 min

Beispiel	Struktur	MW	MS	HPLC
42		483.59	MS (ES+), m/z (%): 484 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 15) R <sub>t</sub> = 2.94 min
43		532.60	MS (ES+), m/z (%): 555 (M+Na) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 3.52 min
44		511.64	MS (ES+), m/z (%): 534 (M+Na) <sup>+</sup> (100)	HPLC (Methode 5) R <sub>t</sub> = 4.00 min

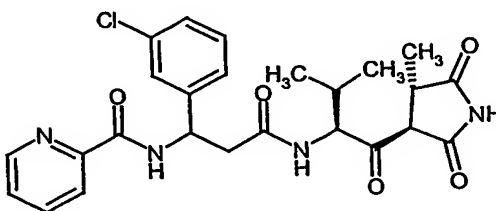
### Allgemeine Vorschrift I: Festphasengestützte Synthese

- 5 Das Aldehydharz (Nova Biochem) (0.78 mmol/g) wird in Toluol/Trimethylorthoformiat (1:1 bis 4:1) suspendiert, mit dem entsprechenden beta-Aminosäuremethylester (2.5 - 3 eq) bei Raumtemperatur versetzt und über Nacht geschüttelt. Das Harz wird zweimal mit N,N-Dimethylformamid gewaschen, in N,N-Dimethylformamid suspendiert und bei Raumtemperatur mit Tetrabutylammoniumborhydrid (2 - 5 eq)
- 10 versetzt. Nach 30 Minuten Schütteln bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch bei -40°C bis Raumtemperatur langsam mit Eisessig (100 eq) versetzt, gegebenenfalls wieder auf Raumtemperatur erwärmt und für mindestens 1 h geschüttelt. Das Harz wird wiederholt mit Wasser, Methanol, Dichlormethan/10 % N,N-Diisopropylethylamin, Methanol, Dichlormethan und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird in Dichlormethan suspendiert, mit N,N-Diisopropylethyl-
- 15

amin (10 - 20 eq) und dem entsprechenden Carbonsäurechlorid (5 eq) bei Raumtemperatur 1 - 2 h lang geschüttelt. Das Harz wird wiederholt mit Methanol, N,N-Dimethylformamid, Methanol, Dichlormethan und Diethylether gewaschen und getrocknet. Zur Verseifung wird das Harz mit einer Lösung von Kaliumhydroxid (30 eq) in Methanol/Dioxan (1:2, 30 mg Kaliumhydroxid/ml Lösung) versetzt und 3 h bei RT geschüttelt. Anschließend wird das Harz mit Wasser, Methanol, Dichlormethan/Eisessig, Dichlormethan, Dichlormethan/N,N-Diisopropylethylamin, Methanol, N,N-Dimethylformamid, Methanol, Dichlormethan und Diethylether gewaschen. Das Harz wird mit (Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethylumfluoroborat (5eq) und N,N-Diisopropylethylamin (20 eq) in N,N-Dimethylacetamid bei RT 1h geschüttelt, zweimal mit N,N-Dimethylacetamid gewaschen und mit einer frisch zubereiteten Lösung von (3R,4S)-3-[(2S)-2-Amino-3-methylbutanoyl]-4-methyl-2,5-pyrrolidindion Hydrochlorid (1.5 - 2 eq) und N,N-Diisopropylethylamin (20 eq) versetzt und 3 h bei RT geschüttelt. Das Harz wird abschließend wiederholt mit Methanol, N,N-Dimethylformamid, Wasser, N,N-Dimethylformamid, Methanol, Dichlormethan und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz wird mit Tri fluoressigsäure oder 50 %iger Trifluoressigsäure in Dichlormethan 30 min bis 3 h bei RT bis 50°C geschüttelt. Die Rohproduktlösung wird abfiltriert, zur Trockene eingedampft und durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/Acetonitril-Gradienten gereinigt. Alternativ ist auch eine Chromatographie an Silicagel (Eluenten: Gemische aus Dichlormethan und Methanol) möglich.

#### Beispiel 45

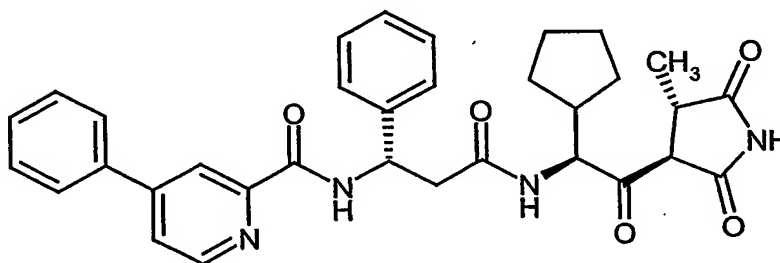
N-{1-(3-Chlorphenyl)-3-[[[(1S)-2-methyl-1-[[[(3R,4S)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]carbonyl}propyl]amino]-3-oxopropyl]-2-pyridincarboxamid



<sup>1</sup>H-NMR (2 Diastereoisomere, Verhältnis 1:1, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.3 (d, 1H), 9.64 (d, 0.5 H), 9.45 (d, 0.5 H), 8.70-8.62 (m, 1 H), 8.28 (d, 0.5 H), 8.18 (d, 0.5 H), 8.02-7.94 (m, 2 H), 7.65-7.56 (m, 1 H), 7.50-7.41 (m, 1 H), 7.38-7.21 (m, 3 H), 5.48-5.32 (m, 1 H), 4.69 (dd, 0.5 H), 4.60 (dd, 0.5 H), 4.02 (d, 0.5 H), 3.93 (d, 0.5 H), 3.10-2.60 (m, 3 H), 2.35-2.15 (m, 1 H), 1.15-1.03 (m, 3 H), 0.75-0.54 (m, 6 H).  
 MS (ES<sup>+</sup>): m/z (%) = 499 (M+H)<sup>+</sup> (100).  
 HPLC (Methode 6): R<sub>t</sub> = 3.95 min.

### Beispiel 46

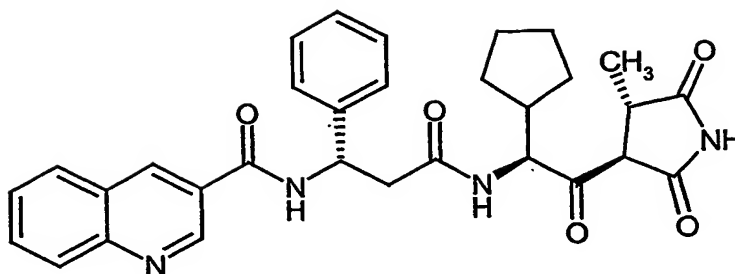
N-[(1*S*)-3-({(1*S*)-1-Cyclopentyl-2-[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl}amino)-3-oxo-1-phenylpropyl]-4-phenyl-2-pyridincarboxamid



<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.33 (s, 1 H), 9.59 (d, 1 H), 8.74 (d, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.23 (s, 1H), 7.98-7.89 (m, 1 H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.59-7.19 (m, 8 H), 5.50-5.38 (m, 1 H), 4.62 (t, 1 H), 3.99 (d, 1 H), 3.48-3.00 (m, 2 H), 2.96-2.83 (m, 1 H), 2.75-2.18 (m, 4 H), 1.53-0.71 (m, 5 H), 1.08 (d, 3 H).  
 MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 567 (M+H)<sup>+</sup>.  
 HPLC (Methode 19): R<sub>t</sub> = 4.28 min.

### Beispiel 47

N-[(1*S*)-3-({(1*S*)-1-Cyclopentyl-2-[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl}amino)-3-oxo-1-phenylpropyl]-3-chinolincarboxamid



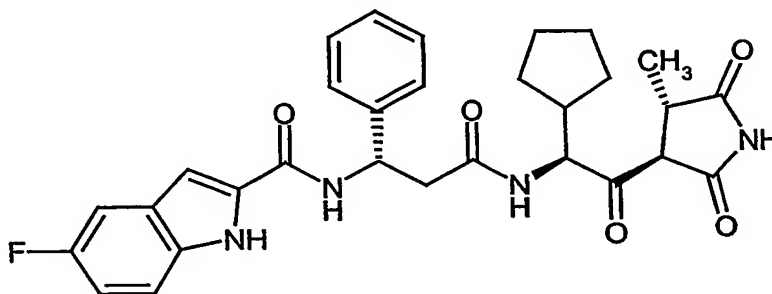
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.34 (s, 1 H), 9.32 (d, 1 H), 9.22 (d, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.11 (d, 2H), 7.89 (dt, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.50-7.19 (m, 5 H),  
 5.58-5.44 (m, 1 H), 4.61 (t, 1 H), 3.93 (d, 1H), 3.77-3.55 (m, 1H), 3.10-2.21 (m, 5 H),  
 1.60-0.96 (m, 6 H), 1.09 (d, 3 H).

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 541 (M+H<sup>+</sup>).

HPLC (Methode 19): R<sub>t</sub> = 4.04 min.

#### 10 **Beispiel 48**

N-[(1*S*)-3-({(1*S*)-1-Cyclopentyl-2-[(3*R*,4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl}amino)-3-oxo-1-phenylpropyl]-5-fluor-1H-indol-2-carboxamid



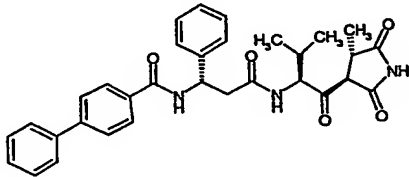
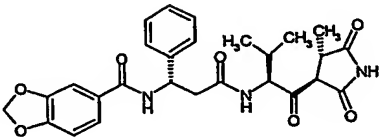
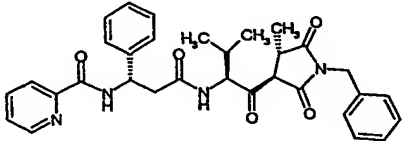
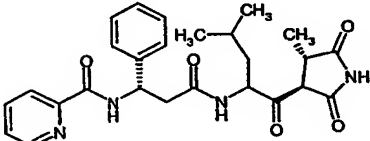
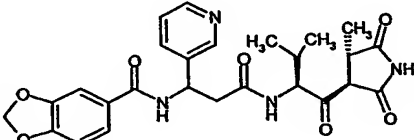
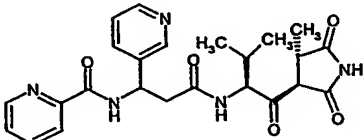
15

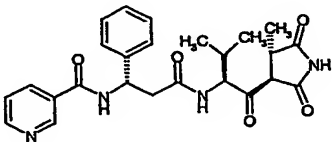
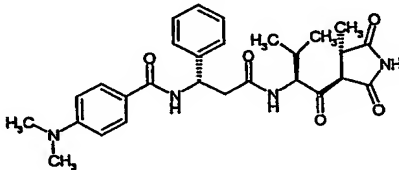
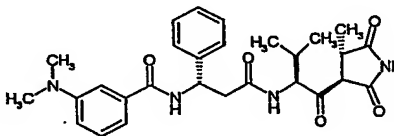
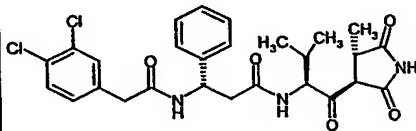
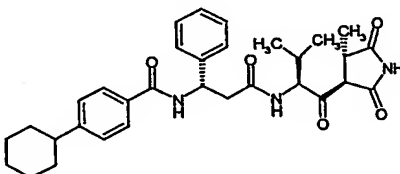
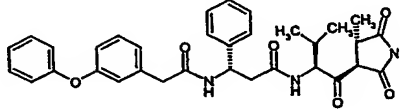
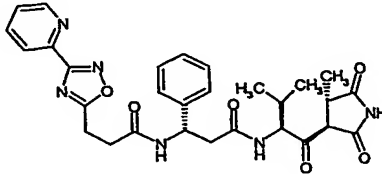
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.66 (s, 1 H), 11.37 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.48-6.94 (m, 9 H) 5.54-5.36 (m, 1 H), 4.71-4.61 (m, 1H), 3.98 (d, 1 H),  
 3.28-3.19 (m, 1 H), 3.01-2.11 (m, 6 H), 1.54-0.97 (m, 5 H), 1.08 (d, 3 H).

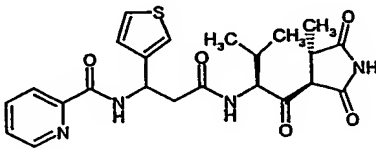
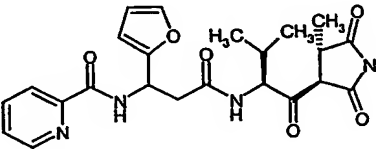
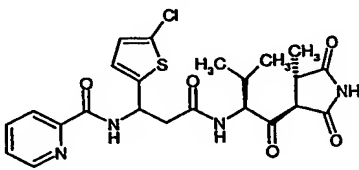
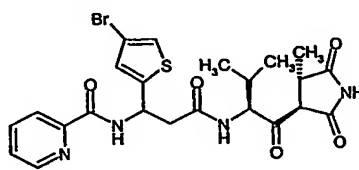
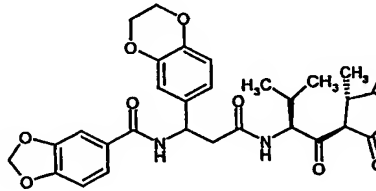
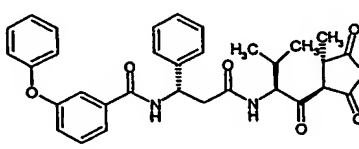
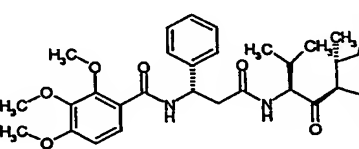
MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 547 (M+H<sup>+</sup>).

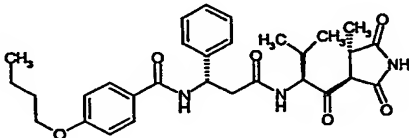
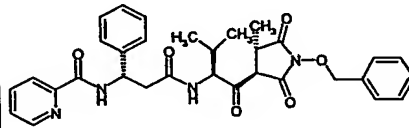
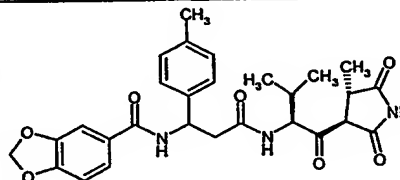
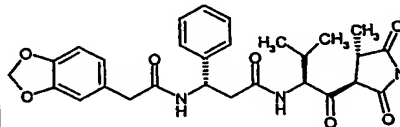
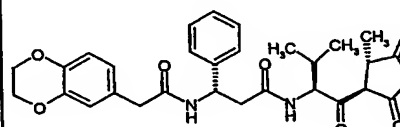
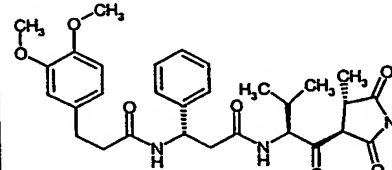
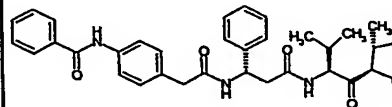
20 HPLC (Methode 19): R<sub>t</sub> = 3.44 min.

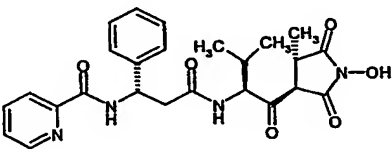
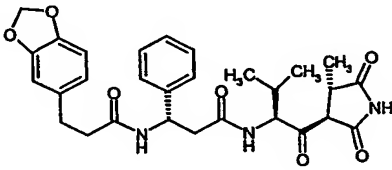
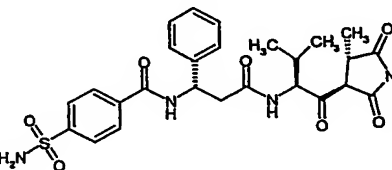
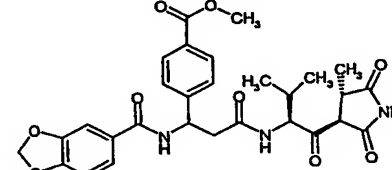
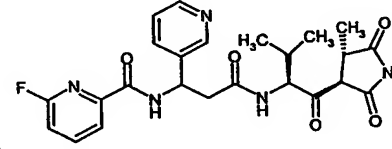
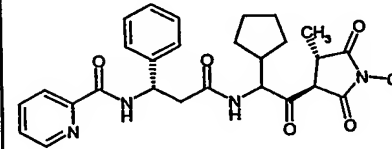
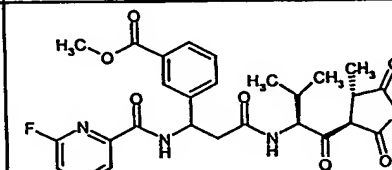


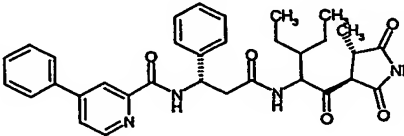
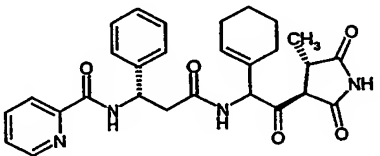
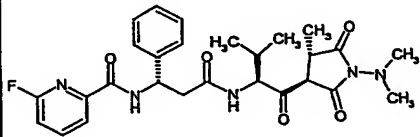
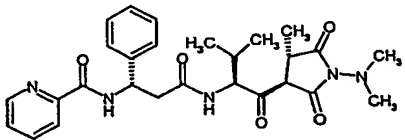
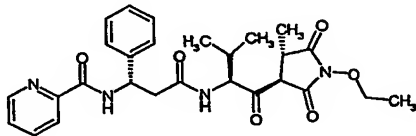
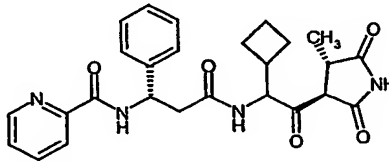
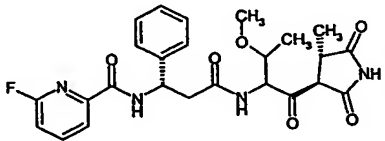
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
49		539.63	MS (ES+), m/z: 540 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 4.22 min
50		507.54	MS (ES+), m/z: 508 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.61 min
51		554.64	MS (ES+), m/z: 555 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 8): R <sub>t</sub> = 2.72 min
52		478.55	MS (ES+), m/z: 479 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.67 min
53		508.53	MS (ES+), m/z: 509 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 2.45 und 2.52 min
54		465.51	MS (ES+), m/z: 466 (M+H) <sup>+</sup>	

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
55		464.52	MS (ES+), m/z: 465 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.02 min
56		506.60	MS (ES+), m/z: 507 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.72 min
57		506.60	MS (ES+), m/z: 507 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.62 min
58		546.45	MS (ES+), m/z: 546 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 8): R <sub>t</sub> = 2.60 min
59		545.68	MS (ES+), m/z: 546 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 4.65 min
60		569.65	MS (ES+), m/z: 570 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 4.19 min
61		560.61	MS (ES+), m/z: 561 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.28 min

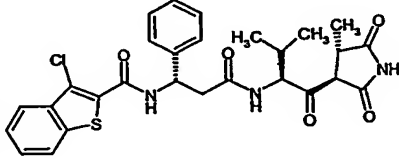
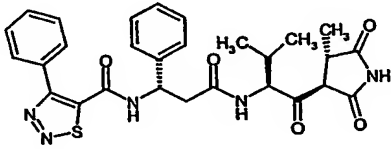
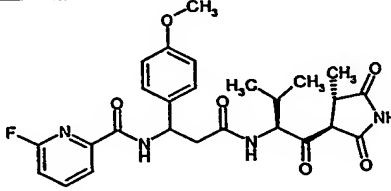
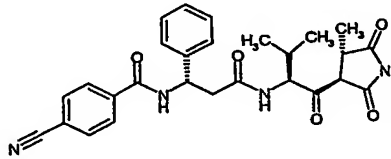
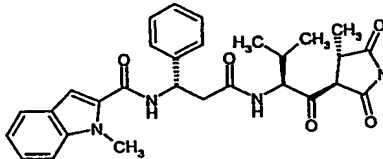
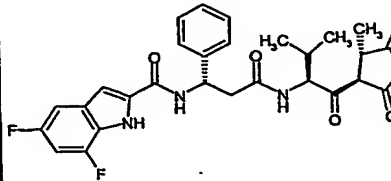
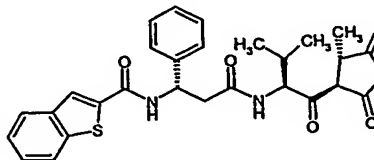
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
62		470.55	MS (ES+), m/z: 471 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.5 min
63		454.48	MS (ES+), m/z: 455 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.4 min
64		504.99	MS (ES+), m/z: 505 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.8 min
65		549.44	MS (ES+), m/z: 551 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.8 min
66		565.58	MS (ES+), m/z: 566 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.5 min
67		555.63	MS (ES-), m/z: 554 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 6): R <sub>t</sub> = 4.28 min
68		553.61	MS (ES+), m/z: 554 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 6): R <sub>t</sub> = 3.85 min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
69		535.64	MS (ES+), m/z: 536 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 6): R <sub>t</sub> = 4.34 min
70		570.64	MS (ES+), m/z: 571 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 4.48 min
71		521.57	MS (ES+), m/z: 522 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 4.05 min
72		521.57	MS (ES+), m/z: 522 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.73 min
73		535.59	MS (ES-), m/z: 534 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.71 min
74		551.64	MS (ES-), m/z: 550 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.65 min
75		596.68	MS (ES+), m/z: 597 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 6): R <sub>t</sub> = 3.78 min

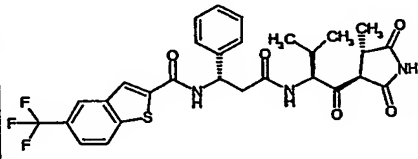
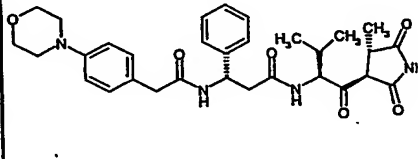
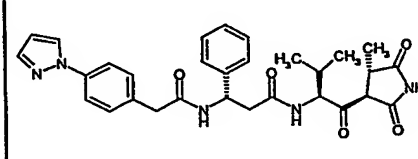
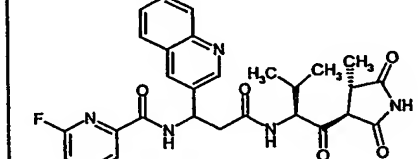
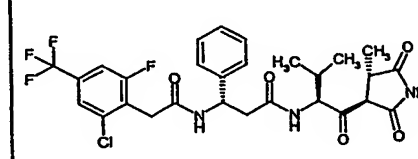
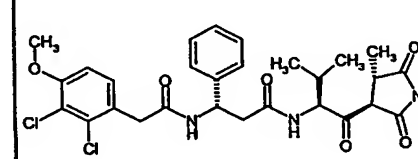
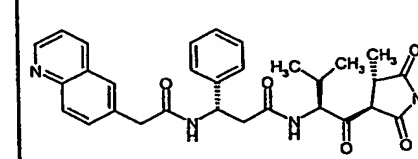
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
76		480.52	MS (ES+), m/z: 481 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.63 min
77		535.59	MS (ES+), m/z: 536 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 6): R <sub>t</sub> = 3.76 min
78		542.61	MS (ES-), m/z: 541 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (Methode 5): R <sub>t</sub> = 3.39 min
79		565.58	MS (ES+), m/z: 566 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 14): R <sub>t</sub> = 4.19 min
80		483.50	MS (ES+), m/z: 484 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 9): R <sub>t</sub> = 2.93 min
81		504.58	MS (ES+), m/z: 505 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 17): R <sub>t</sub> = 3.57 min
82		540.55	MS (ES+), m/z: 563 (M+Na) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 14): R <sub>t</sub> = 4.25 min

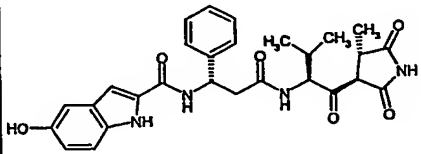
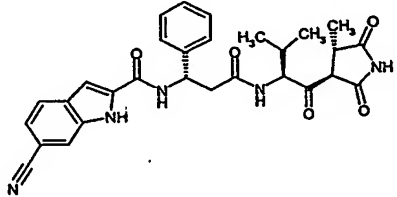
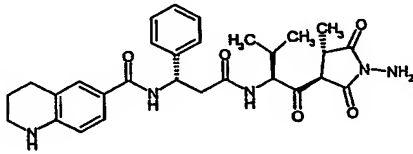
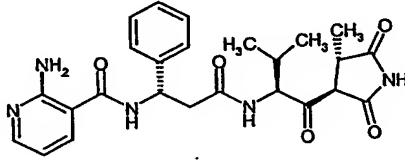
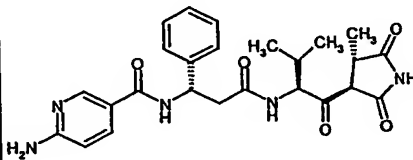
Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
83		568.67	MS (ES+), m/z: 570 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 18): R <sub>t</sub> = 3.96 min
84		502.57	MS (ES+), m/z: 503 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.45 min
85		525.58	MS (ES+), m/z: 526 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.55 min
86		507.59	MS (ES+), m/z: 508 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.43 min
87		508.57	MS (ES+), m/z: 509 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.60 min
88		476.53	MS (ES+), m/z: 477 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.12 min
89		498.51	MS (ES+), m/z: 499 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 18): R <sub>t</sub> = 3.35 min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
90		532.57	MS (ES+), m/z: 533 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 4.24 min
91		494.55	MS (ES+), m/z: 495 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 3.47 min
92		542.56	MS (ES+), m/z: 543 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.02 min
93		493.56	MS (ES+), m/z: 494 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 4.06 min
94		544.63	MS (ES+), m/z: 545 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.42 min
95		520.56	MS (ES+), m/z: 521 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 4.17 min
96		581.46	MS (ES+), m/z: 583 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 18): R <sub>t</sub> = 3.6 min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
97		554.06	MS (ES+), m/z: 554 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 4.17 min
98		547.63	MS (ES+), m/z: 548 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 4.01 min
99		512.54	MS (ES+), m/z: 513 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 4.04 min
100		488.54	MS (ES+), m/z: 489 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 3.15 min
101		516.60	MS (ES+), m/z: 517 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 18): R <sub>t</sub> = 3.5 min
102		538.55	MS (ES+), m/z: 539 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 18): R <sub>t</sub> = 3.5 min
103		519.62	MS (ES+), m/z: 520 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 18): R <sub>t</sub> = 3.5 min



Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
104		587.62	MS (ES+), m/z: 588 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 18): R <sub>t</sub> = 3.7 min
105		562.66	MS (ES+), m/z: 563 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 2.42 min
106		543.62	MS (ES+), m/z: 544 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 18): R <sub>t</sub> = 3.2 min
107		533.56	MS (ES+), m/z: 534 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 2.45 min
108		597.99	MS (ES+), m/z: 598 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 18): R <sub>t</sub> = 3.6 min
109		576.47	MS (ES+), m/z: 576 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 18): R <sub>t</sub> = 3.5 min
110		528.61	MS (ES+), m/z: 529 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 18): R <sub>t</sub> = 2.6 min

Bei- spiel	Struktur	MW	MS	HPLC
111		518.57	MS (ES+), m/z: 519 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 2.26 min
112		527.58	MS (ES+), m/z: 528 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 2.61 min
113		533.63	MS (ES+), m/z: 534 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 2.55 min
114		479.53	MS (ES+), m/z: 480 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 20): R <sub>t</sub> = 1.97 min
115		479.53	MS (ES+), m/z: 480 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (Methode 19): R <sub>t</sub> = 1.82 min

**B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung bakterieller Erkrankungen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

5

**Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK):**

Die MHK wird im Flüssigdilutionstest bestimmt. Übernachtskulturen der Testkeime werden auf eine Zellzahl von  $10^5$  Keimen pro ml in Isosensitest-Medium (Fa. Difco, Irvine, USA) verdünnt und mit Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2) inkubiert. Ausnahmen sind die Tests mit *S. pneumoniae* G9A, die in BHI-Bouillon (Fa. Difco) plus 20 % Rinderserum, und mit *H. influenzae*, die in BHI-Bouillon (Fa. Difco) plus 20 % Rinderserum, 10 µg/ml Haemin und 1 % Isovitale (Fa. Becton Dickinson, New Jersey, USA) durchgeführt werden.

Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert; *S. pneumoniae* und *H. influenzae* in Gegenwart von 8 –10 % CO<sub>2</sub>.

**Ergebnisse:**

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftritt, wird als MHK definiert. Die MHK-Werte in µmol/l einiger erfindungsgemäßer Verbindungen gegenüber einer Reihe von Testkeimen sind in der nachstehenden Tabelle beispielhaft aufgeführt.

Bsp. Nr.	Staphylokokkus aureus 133	Haemophilus influenzae Spain 7
2	15.63	7.81
4	15.63	31.25
6	7.81	15.63
9	7.81	62.5
48	0.98	15.63
109	0.98	62.5

**Systemische Infektion mit S. aureus 133**

S. aureus 133 Zellen werden über Nacht in BH-Bouillon (Fa. Oxoid, New York, USA) angezüchtet. Die Übernachtskultur wird 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und für 3 Stunden hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und 2 x mit gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird am Photometer (Modell LP 2W, Fa. Dr. Lange, Berlin, Deutschland) eine Zellsuspension in Kochsalzlösung mit einer Extinktion von 50 Einheiten eingestellt. Nach einem Verdünnungsschritt (1:15) wird diese Suspension 1:1 mit einer 10 %igen Mucinsuspension gemischt. Von dieser Infektionslösung wird 0,25 ml/20 g Maus i.p. appliziert. Dies entspricht einer Zellzahl von etwa  $1 \times 10^6$  Keimen/Maus. Die i.p.- oder i.v. Therapie erfolgt 30 Minuten nach der Infektion. Für den Infektionsversuch werden weibliche CFW1-Mäuse verwendet. Das Überleben der Tiere wird über 6 Tage protokolliert.

**C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

**Tablette:****Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung des Beispiels 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke, 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

10

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

**Herstellung:**

Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).

15

**Orale Suspension:**

20

**Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung des Beispiels 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum) (Fa. FMC, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

25

**Herstellung:**

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

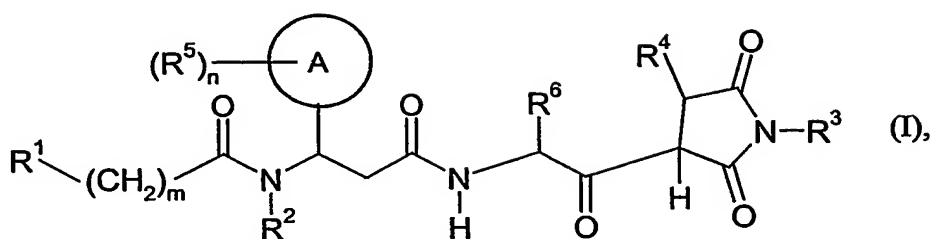
30

**Intravenös applizierbare Lösung:****Zusammensetzung:**

100-200 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g  
5 Wasser für Injektionszwecke.

**Herstellung:**

Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem  
Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser  
10 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen  
abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördekappen verschlossen.

**Patentansprüche****1. Verbindung der Formel**

5

worin

$R^1$  Heteroaryl bedeutet,

10

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Cyano, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Benzyl-  
oxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonyl-  
amino, Alkylaminocarbonyl und Aminosulfonyl,

15

oder

20

$R^1$  Aryl bedeutet,

25

wobei Aryl substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Cyano, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Benzyl-  
oxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonyl-  
amino, Alkylaminocarbonyl und Aminosulfonyl,

Aminocarbonyl, Alkylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, Alkylaminocarbonyl und Aminosulfonyl,

oder

5

zwei Substituenten  $R^{1-2}$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Cycloalkyl oder Heterocyclyl bilden, wobei dieses Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-2-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy,

10

$R^2$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

15

$R^3$  Wasserstoff, Hydroxy, Amino,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl, Benzyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy, Benzyloxy,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylamino,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylcarbonylamino, Phenylcarbonylamino oder Benzylcarbonylamino bedeutet,

$R^4$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl bedeutet,

20

$R^5$  Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

25

oder

zwei Substituenten  $R^5$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein Cycloalkyl oder Heterocyclyl bilden, wobei dieses Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{5-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig

30



voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy,

$R^6$  Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclyl bedeutet,

5

wobei  $R^6$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{6-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{6-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy,

10

$n$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

wobei bei  $n$  gleich 2 oder 3 die Reste  $R^5$  gleich oder verschieden sein können,

15

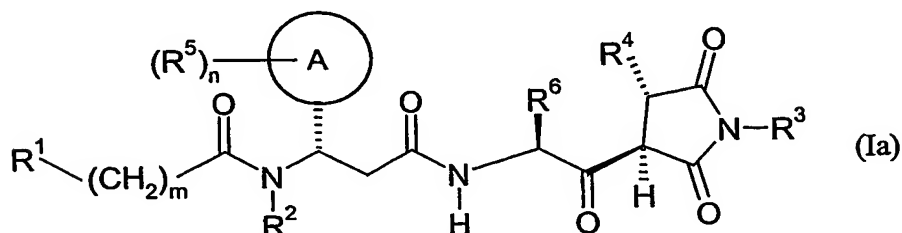
$m$  eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

$A$  Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

20

oder deren Salz, deren Solvat oder ein Solvat von deren Salz.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel



25

entspricht, worin  $R^1$  bis  $R^6$ ,  $A$ ,  $m$  und  $n$  die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

5  $R^1$  Pyridyl, Imidazolyl, Thienyl, Furyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl bedeutet,

wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-1}$ ,  
wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt  
werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Amino,  
10 Trifluormethyl, Phenyl und Alkoxy,

oder

15  $R^1$  Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

wobei Phenyl oder Naphthyl substituiert sind mit 1, 2 oder 3  
Substituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig von-  
einander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Dimethylamino, Cyano, Trifluormethyl, 3- bis 7-  
20 gliedriges Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl, 5-  
oder 6-gliedriges Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Phenyloxy, Benzyloxy,  
Phenylcarbonylamino und Aminosulfonyl,

oder

25 zwei Substituenten  $R^{1-2}$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die  
sie gebunden sind, ein 1,3-Benzodioxol oder ein 1,4-Benzodioxan  
bilden,

30  $R^2$  Wasserstoff bedeutet,

$R^3$  Wasserstoff, Amino, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Methylamino oder Dimethylamino bedeutet,

$R^4$  Methyl bedeutet,

5

$R^5$  Fluor, Chlor, Trifluormethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Methoxycarbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

oder

10

zwei Substituenten  $R^5$  zusammen mit dem Phenylring, an den sie gebunden sind, ein 1,3-Benzodioxol oder ein 1,4-Benzodioxan bilden,

$R^6$   $C_3$ - $C_6$ -Alkyl oder 3- bis 6-gliedriges Cycloalkyl bedeutet,

15

$n$  eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei  $n$  gleich 2 die Reste  $R^5$  gleich oder verschieden sein können,

20

$m$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

$A$  Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Furanyl, Chinolinyll oder Isochinolinyll bedeutet.

25

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^1$  Pyridyl, Thienyl, Furyl, Chinolinyll oder Isochinolinyll bedeutet,

30

wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-1}$ ,  
wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt  
werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Trifluor-  
methyl, Phenyl und  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy,

5

oder

$R^1$  Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

10

wobei Phenyl oder Naphthyl substituiert sind mit 1, 2 oder 3 Sub-  
stituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig voneinander  
ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -  
Alkyl, Dimethylamino, Cyano, Trifluormethyl, 5- oder 6-gliedriges  
Heterocyclyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy, Phenyl-  
oxy oder Benzyloxy,

15

oder

20

zwei Substituenten  $R^{1-2}$  zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die  
sie gebunden sind, ein 1,3-Benzodioxol oder ein 1,4-Benzodioxan  
bilden,

$R^2$  Wasserstoff bedeutet,

25

$R^3$  Wasserstoff, Amino, Methylamino oder Dimethylamino bedeutet,

$R^4$  Methyl bedeutet,

30

$R^5$  Fluor, Chlor, Trifluormethyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl oder  
Pyridyl bedeutet,

$R^6$  Isopropyl, tert-Butyl, Isopentyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet,

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

5

wobei bei n gleich 2 die Reste  $R^5$  gleich oder verschieden sein können,

m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

10

und

A Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Chinolinylnyl oder Isochinolinylnyl bedeutet.

15

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^1$  Pyridyl, Thienyl, Furyl, Chinolinylnyl oder Isochinolinylnyl bedeutet,

20

wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-1}$ ,  
wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt  
werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Trifluormethyl,  
 $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl und Methoxy.

25

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^1$  Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

30

wobei Phenyl oder Naphthyl substituiert sind mit 1, 2 oder 3  
Substituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig von-  
einander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,  
 $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Dimethylamino, Cyano, Trifluormethyl, 5- oder 6-

gliedriges Heterocyclyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Phenyloxy oder Benzyloxy,

oder

5

zwei Substituenten R<sup>1-2</sup> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Benzodioxol oder ein 1,4-Benzodioxan bilden.

- 10      7.      Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet.
8.      Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Amino bedeutet.
- 15      9.      Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>4</sup> Methyl bedeutet.
10.      Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass n die Zahl Null bedeutet.
- 20
11.      Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass n die Zahl 1 bedeutet, A Phenyl bedeutet und R<sup>5</sup> Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet, wobei R<sup>5</sup> in der meta- oder para-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenyl-Ringes vorliegt.
- 25
12.      Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 5 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>6</sup> C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder 3- bis 6-gliedriges Cycloalkyl bedeutet.

30

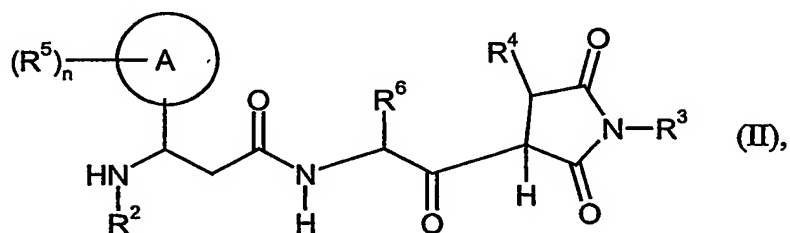
13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass m die Zahl Null bedeutet.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder 5 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass A Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, ChinolinyI oder IsochinolinyI bedeutet.

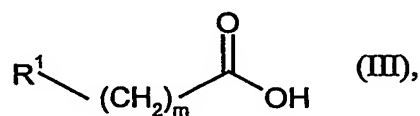
15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

10

[A] eine Verbindung der Formel



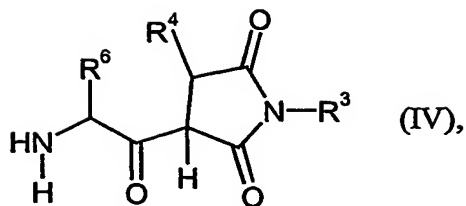
15 worin  $\text{R}^2$  bis  $\text{R}^6$ , A und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, mit einer Verbindung der Formel



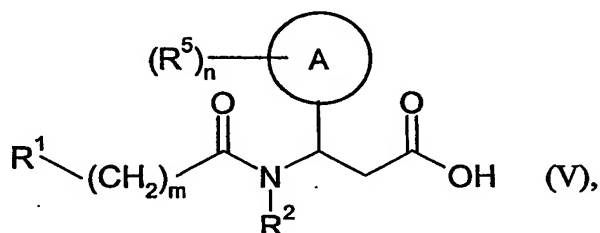
20 worin  $\text{R}^1$  und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, umgesetzt werden,

oder

25 [B] eine Verbindung der Formel



worin  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^6$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, mit  
 einer Verbindung der Formel



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , A, m und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung  
 aufweisen, umgesetzt werden.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
17. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder sonstigen Exzipienten.
18. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Erkrankungen.



19. Arzneimittel nach Anspruch 17 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Infektionen.
20. Verfahren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
P 03/08300

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 C07D207/40 C07D403/12 C07D417/12 C07D413/12  
C07D413/14 A61K31/40 A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 250 115 A (UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 23 December 1987 (1987-12-23) cited in the application claims; examples -----	1-20
A	NEEDHAM ET AL: "Andrimid and moiramides A-C, metabolites produced in culture by a marine isolate of the bacterium Pseudomonas fluorescens: structure elucidation and biosynthesis" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 59, no. 8, 1994, pages 2058-2063, XP002234916 ISSN: 0022-3263 cited in the application examples 1,3 -----	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2003

Date of mailing of the international search report

06/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP88/03/08300

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0250115	A	23-12-1987	JP	63215626 A	08-09-1988
			EP	0250115 A2	23-12-1987
			US	4868203 A	19-09-1989
			JP	63141593 A	14-06-1988

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PG 03/08300

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/12 C07D207/40 C07D403/12 C07D417/12 C07D413/12  
C07D413/14 A61K31/40 A61P31/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 250 115 A (UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 23. Dezember 1987 (1987-12-23) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele ----	1-20
A	NEEDHAM ET AL: "Andrimid and moiramides A-C, metabolites produced in culture by a marine isolate of the bacterium Pseudomonas fluorescens: structure elucidation and biosynthesis" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, Bd. 59, Nr. 8, 1994, Seiten 2058-2063, XP002234916 ISSN: 0022-3263 in der Anmeldung erwähnt Beispiele 1,3 -----	1-20

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Oktober 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menegaki, F

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

P 03/08300

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0250115 A	23-12-1987	JP 63215626 A	08-09-1988
		EP 0250115 A2	23-12-1987
		US 4868203 A	19-09-1989
		JP 63141593 A	14-06-1988
<hr/>			

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl die Ansprüche 16, 18–20 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.